

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СИБИРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОШМЕЛЕВА МАРИНА ВЛАДИСЛАВОВНА

**ОЦЕНКА КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ МОНИТОРИНГА ДЕТЕЙ И  
ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д-р мед. наук, профессор Ю.Г. Самойлова

Научный консультант:

д-р мед. наук, профессор О.С. Кобякова

Томск – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ИХ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ (обзор литературы).....	14
1.1. Проблема компенсации сахарного диабета 1 типа и факторы, влияющие на качество контроля заболевания.....	14
1.2. Возможности контроля сахарного диабета с помощью различных методов наблюдения пациентов.....	19
1.3. Экономические аспекты различных моделей наблюдения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.....	24
Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	31
2.1. Общая характеристика групп пациентов.....	33
2.2. Методы исследования.....	36
2.2.1. Общеклинические исследования и анализ углеводного обмена.....	36
2.2.2. Непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.....	38
2.2.3. Экономический анализ различных моделей наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа.....	44
2.2.4. Оценка качества жизни детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа.....	46
2.2.5. Методы биомедицинской статистики .....	48
Глава III. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ МОНИТОРИНГА.....	49

3.1. Клинико-метаболическая характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа на различных моделях наблюдения.....	49
3.2. Индексы variability гликемии в оценке углеводного обмена у больных с сахарным диабетом.....	64
3.3. Нейросетевые модели прогнозирования компенсации углеводного обмена.....	74
Глава IV КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ МОНИТОРИНГА САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	81
4.1. Оценка качества жизни у пациентов с сахарным диабетом на различных схемах наблюдения.....	81
4.2. Экономическая эффективность различных моделей диспансерного наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа.....	96
4.3. Создание модели дистанционного мониторинга детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа на этапе амбулаторной медицинской помощи.....	102
Глава V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	105
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	123
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	137
Приложение 1. Регламент услуги дистанционного наблюдения пациентов с нарушениями углеводного обмена с использованием технологий непрерывного мониторинга гликемии .....	137

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Сахарный диабет (СД) занимает особое место среди неинфекционных хронических заболеваний и является важной медико-социальной проблемой настоящего времени. По данным Международной Диабетической Ассоциации (IDF) в 2017 году 425 млн. людей в мире страдает СД, и около 2 млн. из них - сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) [75]. В России по данным Росстата на 1 января 2019 г. зарегистрировано 36 345 детей до 18 лет с СД 1 типа, что свидетельствует о сохранении высокой заболеваемости данной патологией [32].

Недостаточный уровень контроля гликемии является первоочередным фактором риска, непосредственно связанным с микро- и макрососудистыми осложнениями и смертностью при СД 1 типа. Декомпенсация СД приводит не только к осложнениям данного заболевания, но и к ухудшению качества жизни пациентов и уменьшению продолжительности жизни.

В настоящее время стандартом в определении компенсации заболевания является гликированный гемоглобин (HbA1c), однако он отражает лишь среднюю концентрацию глюкозы за длительный промежуток времени и не отражает текущую нестабильность гликемии. Самоконтроль домашним глюкометром, как метод контроля уровня глюкозы в крови, также имеет выраженные недостатки в связи с низким процентом выявления опасных гипогликемий в течение дня [62], и инвазивностью и болезненностью данной процедуры. Согласно результатам, крупного американского многоцентрового исследования (DCCT Research Group), только регулярный частый самоконтроль гликемии позволяет снизить выраженность осложнений СД и предотвратить их формирование [108]. В связи с этим международные и отечественные рекомендации говорят о частом регулярном самоконтроле как о неотъемлемой части лечения СД [82,1].

В настоящее время появились качественно новые технические возможности для анализа и контроля гликемических кривых у пациентов с СД 1 типа – инсулиновые помпы с функцией обратной связи, непрерывный мониторинг гликемии, флеш-мониторинг и др. Непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) — наиболее объективный метод диагностики нарушений углеводного обмена и оценки степени его компенсации у больных СД. Система постоянного мониторинга глюкозы и данные, полученные с ее помощью, позволяют выявить определенные тенденции суточных колебаний гликемии – вариабельность гликемии, с регистрацией всех эпизодов гипо- и гипергликемий, выяснить причины их возникновения, которые невозможно оценить при определении гликемии с помощью глюкометра.

Особое пристальное внимание в диабетологии уделяется индексам вариабельности гликемии, и ряд исследований доказывает взаимосвязь данных индексов с уровнем контроля и компенсации СД [45,94].

Благодаря стремительному прогрессу телекоммуникационных технологий, появляется абсолютно новое направление в организации и оказании медицинской помощи населению – телемедицина (Федеральный закон "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья" от 29.07.2017 N 242-ФЗ).

Одно из немногих зарубежных исследований определило, что средний показатель улучшения качества повседневной жизни у пациентов, использующих дистанционный мониторинг на 10% выше в сравнении с пациентами, не использующими данную технологию [111]. Согласно публикации британского исследования по дистанционному мониторингу установлено, что удаленный метод наблюдения пациентов снижает частоту повторных госпитализации пациентов на 32%, в результате чего на 132 дня уменьшается общее количество койко-дней на каждые 100 пациентов, что позволяет сэкономить 25% выделяемых бюджетных средств на стационарное лечение [67].

Комплексное применение телемедицины и технологий НМГ открывает для пациентов и врачей-специалистов новые возможности наблюдения больных с СД. Внедрение телемедицинских коммуникаций позволит значительно сократить расходы бюджета на всех уровнях оказания медицинской помощи пациентам в регионах России, особенно в отдаленных территориях, что в долгосрочном периоде улучшит качество оказываемой амбулаторной помощи за счет расширения спектра услуг.

Учитывая все вышеизложенные факторы, влияющие на уровень компенсации СД 1 типа и качественный контроль заболевания, можно предполагать, что изучение экономической и клинико-метаболической эффективности дистанционного мониторинга с учетом индексов вариабельности гликемии, является важной и актуальной темой для исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Прогнозирование риска микро- и макрососудистых осложнений при СД является первостепенной задачей в диабетологии для достижения полноценной компенсации заболевания. В настоящее время существует несколько моделей наблюдения у врача-эндокринолога, что обеспечивает различный уровень гликемического контроля у пациентов.

Стандартом оказания медицинской помощи при СД 1 типа является режим многократных ежедневных инъекций инсулина (МЕИ) с использованием шприц-ручек совместно с контролем питания и режимом физических нагрузок. Такая модель наблюдения пациентов позволяет достичь компенсации СД, однако режим МЕИ совместно с самоконтролем уровня глюкозы в крови домашним глюкометром в рутинной практике имеет несколько значительных недостатков. Жизнеугрожающие гипогликемические состояния в 60% случаев могут не определяться при использовании домашнего глюкометра [62], суточные колебания гликемии выявляются до 4-х раз меньше в сравнении с другими моделями наблюдения пациентов с СД; данная процедура является болезненной и требует тщательного ведения дневника самоконтроля. Режим МЕИ учитывает только размеры финансовых затрат, так как все расходы на лекарственное

обеспечение при СД (инсулины) покрываются за счет финансирования государства в рамках льготного лекарственного обеспечения. В результате недостаточность данных о гликемии приводит к ухудшению контроля над заболеванием и увеличению финансовых затрат государства, а также личных средств пациента.

Использование различных устройств для НМГ совместно с инсулиновой помпой, а также флеш-накопителей, сенсоров с обратной связью в режиме реального времени позволяет накапливать большое количество данных о суточных колебаниях гликемии при СД. Возможность расчета индексов вариабельности гликемии (ИВГ) является явным преимуществом НМГ, что обеспечивает персонализированный подход в современном управлении СД. Однако использование НМГ дистанционно не является широкой практикой в виду отсутствия данных о значимости клинической и экономической эффективности данной модели наблюдения пациентов с СД 1 типа.

Оценка экономической и клинико-метаболической эффективности дистанционного мониторинга гликемии у пациентов с СД 1 типа позволит более широко использовать данный метод в системе обязательного медицинского страхования в условиях амбулаторного и стационарного этапа оказания медицинской помощи.

**Цель работы** – Установить клинико-метаболическую и экономическую эффективность различных моделей амбулаторного наблюдения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа для формирования стратегии персонализированной терапии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить общепринятые клинико-метаболические параметры углеводного обмена детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, получающих различные варианты терапии (режим интенсифицированной, помповой инсулинотерапии и дистанционного наблюдения).

2. Проанализировать значимость индексов variability гликемии в достижении компенсации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с помощью технологий непрерывного мониторинга гликемии.

3. Оценить интегральные показатели качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, получающих различные варианты инсулинотерапии

4. Провести анализ экономических затрат очного и удаленного мониторинга детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

5. Разработать дифференцированную модель персонализированного удаленного мониторинга пациентов с сахарным диабетом 1 типа в амбулаторных условиях и оценить ее эффективность.

### **Научная новизна исследования**

Впервые произведен сравнительный анализ стандартного, широко распространённого метода оценки компенсации СД 1 типа ( $HbA_{1c}$ ), принятого как «золотой стандарт», и индексов variability гликемии (стандартное отклонение (SD), ммоль/л; индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л; индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л)<sup>2</sup>/час; индексы риска гипо- и гипергликемии (LBGI, HBGI); среднее значение общего риска (ADRR); средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л; оценка межсуточной variability гликемии (MODD), ммоль/л; качество контроля гликемии (Mvalue), ммоль/л; скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/час) как предикторов развития микрососудистых осложнений диабета.

Впервые выявлены наиболее значимые индексы variability гликемии в популяции детей и подростков с СД 1 типа (SD, LI, LBGI, HBGI, ADRR, MAG, Mvalue), использующих режим многократных ежедневных инъекций инсулина и режим непрерывной подкожной инфузии инсулина на дистанционном мониторинге и на традиционной схеме наблюдения.

Впервые разработана нейросетевая модель прогнозирования компенсации углеводного обмена с использованием индексов variability гликемии на основе многослойного перцептрона с тремя скрытыми слоями и определенным

количеством нейронов в каждом слое, позволяющая описывать сложные нелинейные взаимосвязи.

Впервые проведена оценка клинико-метаболической, психосоциальной и экономической эффективности персонализированного мониторинга и лечебно-профилактических мероприятий у больных с сахарным диабетом 1 типа в детском и подростковом возрасте.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Изучение индексов вариабельности гликемии у пациентов с СД 1 типа, находящихся на различных схемах наблюдения, обеспечивает персонализированный подход к пациенту, что, в свою очередь, позволяет тщательно изучить все аспекты гликемии и факторы, оказывающие на нее влияние.

Изучение экономической эффективности различных моделей наблюдения больных с СД 1 типа, позволяет широко использовать прогрессивные методы телемедицины в лечении данной когорты пациентов с последующим достижением компенсации заболевания.

Использование индексов вариабельности гликемии благодаря технологиям НМГ позволяет практикующему врачу более точно и качественно оценить компенсацию углеводного обмена, спрогнозировать риски микро- и макрососудистых осложнений индивидуально для каждого пациента. Был отработан механизм получения данных со специализированных устройств НМГ для передачи гликемических отчетов врачу, что привело к снижению временных затрат на консультативном приеме врача-специалиста.

Впервые разработана модель интегрированного и дифференциального подхода реабилитации больных с сахарным диабетом 1 типа на основе нейросетевой модели и индексов вариабельности гликемии с использованием НМГ, что обеспечивает индивидуализацию терапевтических интервенций детей и подростков с СД 1 типа.

## **Методы и методология исследования**

В работе были использованы общеклинические, лабораторные, экономические методы исследования, статистические методы исследования с построением нейросетевых моделей

## **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Клиническое течение сахарного диабета 1 типа зависит от индексов variability гликемии, которые в совокупности со стандартными параметрами компенсации сахарного диабета 1 типа, определяют уровень гликемического контроля углеводного обмена, независимо от режима инсулинотерапии.

2. Дистанционная модель амбулаторного наблюдения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа с использованием технологий непрерывного мониторинга является клинически эффективной и может быть использована в качестве альтернативного, дополнительного метода ведения больных.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки (120 пациентов), современными методами обследования и корректными методами обработки полученных данных

Диссертационная работа обсуждена на совместном заседании кафедр организации здравоохранения и общественного здоровья, детских болезней и кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Результаты работы были представлены на конференциях и форумах: VIII (XXV) Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века», 2018 (Москва, Россия); XIV Всероссийской научно-практической конференции детских эндокринологов «Инновационные технологии в практику детского эндокринолога», 2018 (Санкт-Петербург, Россия); международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» - конкурс «Эстафета Вузовской Науки», 2018 (Москва, Россия); конгрессе эндокринологов Сибирского федерального округа, 2018 (Новосибирск,

Россия); XVII научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии» на IV Московском городском съезде педиатров «Трудный диагноз в педиатрии. Мультидисциплинарный подход», 2018 (Москва, Россия); III международном заседании Российского общества молодых эндокринологов, 2018 (Минск, Беларусь); Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Conference 2019, 2019 (Берлин, Германия); III российской мультидисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2019: от мониторинга к управлению», 2019 (Новосибирск, Россия); VIII (XXVI) национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», 2019 (Москва, Россия); III национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети - будущее страны», 2019 (Санкт-Петербург, Россия); 58th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, 2019 (Вена, Австрия).

Доклад «Дистанционный мониторинг при сахарном диабете как эффективный инструмент улучшения компенсации заболевания» был удостоен звания финалиста конкурса «Эстафета Вузовской Науки» на Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (2018, Москва, Россия). Работа «Оценка индексов вариабельности гликемии как основа создания статистической нейросетевой модели для прогнозирования степени компенсации сахарного диабета 1 типа» стала победителем в рамках III Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2019: от мониторинга к управлению» (2019, Новосибирск, Россия).

Работа выполнена при поддержке фонда развития филантропии (Договор №57/ТФ-14/315 от 14.05.2014).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедр эндокринологии и диабетологии и детских болезней ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, а также в лечебный процесс педиатрического отделения Клиник СибГМУ и кабинета телемедицины на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

### **Личное участие автора в исследовании**

Автор принимала непосредственное участие в отборе пациентов для исследования, изучении анамнеза, проведении объективного осмотра на первом очном визите; участвовала в каждом консультативном приеме совместно с узкими специалистами (эндокринологом, офтальмологом и неврологом) для выдачи рекомендаций пациентам по коррекции доз инсулина, образу жизни, диете и физическим нагрузкам.

Соискатель лично проводила с каждым пациентом консультации в «Школе помповой инсулинотерапии» и «Школе диабета», и обучение по использованию устройств НМГ. Каждому пациенту автор научной работы устанавливала сенсоры для НМГ на первичном очном визите, и с помощью специализированных опросников проводила оценку качества жизни пациентов и интерпретацию результатов исследования (данных лабораторных методов обследования, гликемических отчетов, индексов вариабельности гликемии), обеспечивала подготовку материалов для статистического анализа данных и проводила расчеты экономической эффективности различных схем терапии больных с СД 1 типа.

Автор занималась поиском и анализом отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, написанием статей по результатам работы.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 публикаций, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук, 2 зарубежных публикаций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований и их

обсуждений, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 113 источников, из них 40 отечественных и 73 зарубежных, включая публикации соавторов. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей, 18 рисунками, и имеет 1 приложение.

## ГЛАВА I

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ИХ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ (обзор литературы)

### 1.1. Проблема компенсации сахарного диабета 1 типа и факторы, влияющие на качество контроля заболевания

Сахарный диабет (СД) – хроническое, прогрессирующее заболевание, которое развивается вследствие абсолютной или относительной недостаточности инсулина в организме [1].

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) в настоящее время является важной медико-социальной проблемой в связи с высокой распространенностью, развитием серьезных сосудистых осложнений и ранней инвалидизацией пациентов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

В современном обществе распространенность СД 1 типа достигла масштабов эпидемии. Сахарным диабетом страдают в среднем 5–6% населения, в экономически развитых странах мира каждые 10–15 лет число таких больных возрастает в 2 раза. По данным Международной Диабетической Ассоциации (IDF) в 2017 году 425 млн людей в мире страдает СД, и около 2 млн из них это СД 1 типа. Практически у каждого второго взрослого человека имеется не диагностированный СД [75].

В России по данным Росстата на 1 января 2019 г. зарегистрировано 39457 детей до 18 лет с СД 1 типа, что свидетельствует о сохранении высокой заболеваемости данной патологией [32]. Согласно основным результатам

исследования в рамках программы «Альфа-Эндо» в регионах России проживает 3 389 детей с СД 1 типа, что превышает 10% от общего числа детей с СД 1 типа в Российской Федерации (РФ). В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с дебютом заболевания в раннем и дошкольном возрасте [31].

Томская область не является исключением – по данным статистики число больных СД 1 типа по Сибирскому федеральному округу возросло к 2018 году до 31290 человек, и 1569 человек из них имеют данное заболевание СД 1 типа в Томской области (Аналитический отчет клинико-метаболического мониторинга СД на территории РФ за 2018 г).

Многие исследования продемонстрировали, что плохой контроль уровня глюкозы является одним из факторов риска, непосредственно связанных с микрососудистыми осложнениями при СД 1 типа [104,79,80] и смертностью при СД 1 типа [47]. Именно длительно декомпенсированный СД приводит к развитию серьезных осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, слепота, хроническая почечная недостаточность, поражение нижних конечностей (синдром диабетической стопы). У пациентов, не получающих должного лечения и имеющих поздние осложнения СД, снижена трудоспособность, рабочая активность и, как следствие, они преждевременно получают прогрессирующие группы инвалидности. В связи с этим прогнозирование риска осложнений при СД является одной из приоритетных задач диабетологии.

На основании исследований, проведенных среди молодых людей, страдающих СД 1 типа (28–44 года) до 16% имели в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, до 2% — инсульт и до 1% — инфаркт [70,59,60]. По данным из Великобритании, у пятой части людей с СД, а по данным из США – у 40% лиц с СД, развивается хроническая болезнь почек, тогда как у 19% проявляются признаки 3-й или более поздних стадий [59,60].

Основным показателем компенсации СД является определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), который оценивается один раз в три месяца и является стандартом в определении компенсации заболевания. Так как в

эритроциты глюкоза поступает независимо от инсулина, этот процесс необратим, его степень прямо пропорциональна уровню глюкозы в крови, с которой он контактировал в течение 120 дней своего существования. Небольшая часть гемоглобина гликозилируется и в норме, при СД она повышена. На каждый 1% улучшения показателя HbA1c - пропорционально снижается скорость развития поздних осложнений СД – инсультов, инфарктов, сердечной недостаточности, катаракты, микрососудистых осложнений и ампутаций, связанных с микроангиопатией [3]. За последние два десятилетия HbA1c стал целевым стандартом для измерения уровня общего гликемического контроля и оценки риска осложнений диабета, определяющим выбор терапевтической тактики врачом [106]. Однако HbA1c отражает лишь среднюю концентрацию глюкозы на длительном промежутке времени и не отражает текущую нестабильность гликемии [12].

Самоконтроль домашним глюкометром является широко распространенным методом контроля уровня глюкозы в крови, но также имеет выраженные недостатки в связи с низким процентом выявления опасных гипогликемий в течение дня [62], инвазивностью и болезненностью данной процедуры. Согласно результатам, крупного американского многоцентрового исследования (DCCT Research Group), только регулярный частый самоконтроль гликемии позволяет снизить выраженность осложнений СД и предотвратить их формирование [108]. В связи с этим международные и отечественные рекомендации говорят о частом регулярном самоконтроле как о неотъемлемой части лечения СД [82,1].

Следует отметить, что несовершенная структура организации медицинской помощи в РФ и внешние экономические и социальные факторы оказывают выраженное влияние на достижение компенсации и контроля СД. Педиатры и другие детские специалисты – это важное звено в своевременном выявлении, диагностике и лечении СД 1 типа. Специалисты амбулаторного звена все чаще и чаще отмечают, что значительная часть рабочего времени посвящена диспансеризации детей и подростков, что значительно повышает нагрузку на основную работу в поликлинике. Такая динамика приводит к снижению качества

оказываемой медицинской помощи. Анализ данных фотохронометражного наблюдения в г. Москва выявил необходимость разработки нормативных документов по установлению норм нагрузки специалистов, оказывающих амбулаторно-поликлиническую помощь населению в связи с увеличением времени на посещение одним пациентом [5].

Низкое качество медицинской помощи в амбулаторном звене может быть одной из главных причин декомпенсации различных заболеваний, в том числе СД 1 типа. К недостаточному качеству оказываемой медицинской помощи, в свою очередь, может привести повышенная нагрузка на врача, как на педиатра, так и на детского эндокринолога, связанная с нехваткой времени на приеме для проведения тщательного первичного осмотра пациента, с наличием большого объема медицинской документации и другие факторы. По данным Саратовского исследования (2013 год) на обслуживание больных на дому примерно половина участковых врачей-терапевтов тратит 50-70% рабочего времени и лишь 44,6% на профилактическую работу [25]. В настоящее время во многих регионах России отмечается нехватка специалистов, имеется тенденция увеличения количества пациентов на одного врача-эндокринолога [5]. При проведении анализа затрат рабочего времени участкового врача-педиатра в амбулаторном звене было выявлено увеличение нагрузки на 24%, что чаще всего приводит к ухудшению качества оказываемой помощи [20]. При этом в период за 2008-2012гг был отмечен кадровый дефицит участковых врачей-педиатров до -12,5%, что так же может оказывать негативное влияние на медицинские услуги [7].

Согласно существующим нормативным документам [30,29] количество времени на один амбулаторный прием врача-эндокринолога, необходимое для выполнения первичного осмотра в рамках оказания медицинской помощи (в том числе затраты времени на оформление медицинской документации) - 19 минут (Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 19 декабря 2016 г № 973н). При этом затраты времени, связанные с заполнением медицинской отчетности, должны составлять не более 35% от норм времени.

Нормы времени участкового врача-педиатра согласно приказу (Приказ Минздрава России от 02.06.2015 № 290н) – 15 минут [29].

Большинство врачей-эндокринологов, работающих в государственных и муниципальных медицинских организациях, безвозмездно консультируют родителей, наблюдающихся у них детей с СД 1 типа по собственному мобильному телефону. Большинство родителей пользуются этой консультативной возможностью. Некоторые родители сообщают об использовании «горячей линии» - круглосуточной консультативной помощи в стационаре. Дополнительного финансового поощрения за информационную поддержку и мобильную связь эндокринологи не получают. Несмотря на высокую повседневную нагрузку, детские эндокринологи во внерабочее время оказывают дополнительно консультативно-информационную помощь родителям детей с СД 1 типа в рамках школ диабета и по мобильному телефону.

Только хорошая и полноценная компенсация СД 1 типа может снизить риск возникновения осложнений, предотвратить раннюю инвалидизацию и улучшить качество жизни таких пациентов. Частое отсутствие контроля над пациентом в амбулаторном звене приводит к хронической декомпенсации диабета у таких пациентов, что в конечном итоге, приводит не только к осложнениям данного заболевания, но и к ухудшению качества жизни пациентов и уменьшению продолжительности жизни.

Эта реальность побудила клиницистов и исследователей изучить возможности и пути решения проблемы декомпенсации СД, и выявить новые показатели помимо HbA1c, которые могли бы спрогнозировать риск развития осложнений СД и содействовать более эффективному принятию клинических решений [26].

## **1.2. Возможности контроля сахарного диабета с помощью различных методов наблюдения пациентов**

В настоящее время для пациентов с СД существует два вида инсулинотерапии у врача-эндокринолога:

1. Режим многократных ежедневных инъекций инсулина (МЕИ) или базисно-болюсный режим с помощью шприц-ручек
2. Режим непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) с помощью инсулиновых помп

Наиболее распространенным методом лечения пациентов с СД является режим МЕИ с контролем питания и физических нагрузок. Именно данный метод является стандартом оказания медицинской помощи при СД 1 типа и предполагает использование шприц-ручек с инсулинами сверхдлительного, длительного, короткого и ультракороткого действия. Режим МЕИ и самоконтроль гликемии домашним глюкометром в реальной клинической практике имеет ряд существенных недостатков:

- a) До 60% гипогликемий средней и тяжелой степени может не определяться с помощью глюкометров [62,97]
- b) При самоконтроле глюкометром в 4 раза меньше фиксируются колебания гликемии [58]
- c) Процедура контроля уровня гликемии является инвазивной и болезненной
- d) Требует от пациента тщательного сбора информации и ежедневное ведение дневника самоконтроля

Недостаток данных и неполная картина суточной гликемии способствует ухудшению контроля над заболеванием, что приводит к риску возникновения микрососудистых осложнений и потере качественного контроля СД.

Принципиально новым и прогрессивным «шагом» в лечении диабета стали устройства для НПИИ – инсулиновые помпы, а помповая инсулинотерапия отнесена к новым высокотехнологичным видам медицинской помощи [8,37]. В среднем в РФ примерно 20 % детей с СД 1 типа обеспечены инсулиновыми помпами. Благодаря использованию инсулиновых помп снижается риск гипогликемий, так как помпа позволяет вводить инсулин очень малыми дозами, что особенно полезно у детей дошкольного возраста при небольших перекусах, физических нагрузках или необъяснимой низкой гликемии в течение дня [15]. При использовании помпы инсулин поступает более равномерно, так как вводится в одно и то же место в течение нескольких дней. Важнейшее преимущество инсулиновой помпы – уменьшение в десятки раз числа болезненных инъекций инсулина, что улучшает качество жизни ребенка с СД 1 типа. В год среднее количество сокращается с 1820 до 120 введений катетера в год. Другое серьезное преимущество – простота и удобство введения препарата. При этом различные модели инсулиновых помп имеют различный функционал, что позволяет пациентам дистанционно контролировать заболевание.

В настоящее время в мире насчитывается около 500 тысяч пользователей инсулиновых помп, большинство из них в США, где каждый третий человек с СД 1 типа использует инсулиновую помпу [42]. В России количество пользователей инсулиновых помп прогрессивно увеличивается: в 2006-2007 гг. – менее 1000 чел., в 2008г. – 1500 чел., в 2009г. – 3500 чел., в 2010г. – более 6500 чел., в 2011г. – около 10000 чел., из них более 5000 чел. – это дети [8].

Результаты различных исследований продемонстрировали снижение уровня HbA1c и частоты возникновения тяжелых гипогликемий у пациентов, использующих НПИИ, в сравнении с МЕИ [33]. У детей в возрасте до 6 лет, у которых использование помпы началось вскоре после установления диагноза, уровень HbA1c был ниже по сравнению с детьми, получавшими инъекции инсулина другим способом [49]. Терапия НПИИ способствует увеличению показателя общей и ожидаемой продолжительности жизни, а также улучшению показателей качества жизни пациентов [61]. Исследование команды ученых

Королевского колледжа Лондона под руководством Пикапа Дж. и Саттона А. Дж. показало, что контроль гликемии, определяемый по средней разнице в уровне HbA1c, лучше при помповой терапии в сравнении с режимом МЕИ: разница в значении HbA1c составила 0,21% (0,13 – 0,30%) [95].

Наряду с учетом цифровых технологий у пациентов с СД появляются новые возможности по контролю и наблюдению за данным заболеванием [88] - устройства с функцией обратной связи, непрерывный мониторинг гликемии, флеш-мониторинг и др.

Непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) — наиболее объективный метод диагностики нарушений углеводного обмена и оценки степени его компенсации у больных СД. В настоящее время НМГ является частью системы «искусственной поджелудочной железы» по типу закрытого контура, что обеспечивает использование именно инсулиновой помпы. Сенсоры для НМГ передают значения уровня глюкозы в интерстициальной жидкости в области введения на передатчике, который, в свою очередь, посылает эти данные на монитор или помпу, что позволяет в режиме реального времени на экране устройства отслеживать уровень глюкозы.

Именно НМГ обеспечивает наиболее полную информацию о направлении, величине, продолжительности, частоте и причинах изменений глюкозы в крови в течение суток, позволяя, таким образом, более адекватно оценивать степень компенсации углеводного обмена больных СД и рационально корректировать терапию [23,91]. Система постоянного мониторинга глюкозы и данные, полученные с ее помощью, позволяют выявить определенные тенденции суточных колебаний гликемии – вариабельность гликемии (ВГ), с регистрацией всех эпизодов гипо- и гипергликемий, выяснить причины их возникновения, которые невозможно оценить при определении гликемии с помощью глюкометра [45,96].

В исследовании Словера Р. Х. в соавторстве с Уэлш Дж. Б. и Криего А. (Slover R. H., Welsh J. B., Criego A.) было показано, что в группе с помповой инсулинотерапией с НМГ снижение уровня HbA1c было обусловлено, главным

образом, меньшей выраженностью гипергликемии. При этом снижение уровня HbA1c не сопровождалось повышением риска тяжелых гипогликемий. Исследователями отмечено, что пациенты осваивали управление помпой с НМГ достаточно быстро, чтобы достичь минимального уровня HbA1c уже через три месяца и поддерживать пониженный уровень HbA1c на протяжении всего исследования. Наряду с этим в группе пациентов с МЕИ стабильного снижения HbA1c добиться не удалось [63].

По данным другого зарубежного исследования помповая инсулинотерапия приводила к значительному улучшению уровня HbA1c у пациентов с СД 1 типа и недостаточным контролем уровня глюкозы (с уровнем HbA1c  $\geq 8\%$ ), получающих МЕИ. При этом дополнительная польза наблюдалась при соблюдении режима постоянного мониторинга уровня глюкозы. В качестве полезного результата при использовании инсулиновых помп с технологиями НМГ, исследователи отметили улучшение метаболического контроля без развития гипогликемии [77].

Проанализировав данные 20-ти различных исследований по изучению эффективности НМГ, польские ученые не отметили статистически значимого снижения HbA1c у пациентов с СД 1 типа в сравнении с контрольными группами. Средняя разница в снижении составила  $-0,02\%$  в снижении от исходного уровня HbA1c. При этом было отмечено повышение дозы инсулина пациентам при использовании НМГ до  $35\%$  в сравнении с группой контроля. Однако при выполнении метаанализа ученые столкнулись с трудностями в анализе данных перекрестных исследований, отметили сложности в гетерогенности исследований, а также разницу в используемых устройствах при каждом исследовании, что заставляет задуматься о точности проведенного сравнения [51].

Стоит отметить результаты систематического обзора одного из американских исследований. Было проведено сравнение пятидесяти четырех статей по девятнадцати различным исследованиям. Ученые пришли к выводу о том, что качество исследований помповой инсулинотерапии и НМГ было низким, многие исследования изучали только конкретные группы, а не населения

в целом. Моделирование клинико-метаболической эффективности для детей и беременных женщин не проводилось вовсе [78].

В настоящее время пристальное внимание в диabetологии уделяется индексам вариабельности гликемии (ИВГ), и ряд исследований доказывает взаимосвязь данных индексов с уровнем контроля и компенсации СД [94].

Вследствие накопления большого количества показателей об уровне гликемии и ее колебаниях как у здоровых людей, так и у пациентов с СД, появилась возможность сформулировать теорию вариабельности гликемии [104]. Установлена связь вариабельности уровня глюкозы с различными аспектами течения СД, развитием его осложнений. В настоящее время разработан целый ряд программных продуктов для анализа ВГ. Колебания уровня глюкозы оказывают существенное влияние на основные звенья патогенеза сосудистых осложнений СД, а математические ИВГ позволяют врачу-специалисту детально скорректировать уровень глюкозы пациента, прогнозировать риск развития гипогликемии и гипергликемии. Анализ ИВГ с помощью дистанционных технологий сможет обеспечить персонализированный подход в лечении пациентов с СД 1 типа [111,73]. Тем не менее, оценка вариабельности гликемии пока не вошла в широкую клиническую практику.

Прогресс информационных и телекоммуникационных технологий создал основу для принципиально нового направления в организации и оказании медицинской помощи населению - телемедицины. Совместное использование телемедицины и технологий НМГ открывает для пациентов и медицинских работников новый метод наблюдения пациентов с СД –дистанционный мониторинг.

По данным опроса Всемирной организации здравоохранения около 72% врачей Германии, Великобритании и Франции активно используют мобильные и электронные технологии в своей практике [88].

Одним из наиболее важных аспектов применения телемедицины является значительное сокращение расходования средств бюджетов всех уровней на оказание диагностической, консультативной и лечебной помощи пациентам в

регионах РФ, особенно в отдаленных территориях. Телемедицина может резко улучшить качество оказываемой медицинской помощи за счет расширения спектра услуг.

Многочисленные исследования показали более высокую эффективность снижения HbA1c при дистанционном мониторинге в сравнении с МЭИ при очном наблюдении пациентов [43,73]. Однако, несмотря на широкие возможности телемедицины метод дистанционного наблюдения пациента не используется в рутинной практике врача.

### **1.3. Экономические аспекты различных моделей наблюдения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.**

Сахарный диабет это социально-значимая, высокочатотная нозология, как для пациента, так и для государства. Чтобы оценить экономические потери государства, важно проанализировать распространенность и заболеваемость СД в популяции РФ, рассчитать прямые и непрямые затраты на его лечение.

В случае с диабетом прямые затраты включают издержки на лечение диабета и его осложнений, непрямые – на убытки, связанные с потерей производительности труда и инвалидизацией. Охватывая возможные затраты на диагностику, лечение, профилактику осложнений заболевания, оценив, каков процент, страдающих СД не получают должное лечение, могут потерять работоспособность, получить инвалидность, а, следовательно, потерять трудоспособность, активную жизненную роль и веру в себя можно посчитать финансовые потери для государства.

Неуклонно растущая распространенность в сочетании с высокой частотой и тяжестью осложнений этого заболевания приводит к тому, что затраты на лечение больных СД 1 типа составляют значительную часть средств,

выделяемых на здравоохранение, и закономерно увеличиваются по мере ухудшения гликемического контроля и прогрессирования осложнений [34].

По данным IDF затраты здравоохранения на пациентов с СД возросли с 232 млрд. долл. США до 727 млрд. долл. США за последние десять лет, при этом в России на одного пациента с СД затрачивается от 2-5тыс млн. долл. США в год [75]. По данным немецких исследователей общая стоимость лечения больных диабетом в Германии составляет приблизительно 5 млрд. EUR (2002г), а средняя стоимость расходов на 1 пациента составляет 5000 EUR в год [74,13].

По данным основного известного многоцентрового исследования UKPDS (1998 год), проведенного в Великобритании на основании анализа почти 3,5 тысяч амбулаторных карт пациентов с СД, при уровне HbA1c 7% среднегодовой рост затрат на лечение СД составляет 378 долл. США, при уровне 8% – 601 долл. США, 9% – 869 долл. США, 10% – 1205 долл. США [18].

Самой затратной частью терапии СД является стационарное лечение – на него приходится 55% от общих расходов, связанных с заболеванием [68]. На амбулаторное лечение приходится 18% затрат, на препараты (кроме инсулина) – 21%. Вопреки устоявшемуся мнению, в общих затратах на ведение пациентов с СД сахароснижающие препараты, в том числе инсулин, занимают лишь 7% [14].

В результате проведенного многоцентрового бразильского исследования было выявлено, что среднегодовые прямые медицинские расходы на одного пациента с СД 1 типа составляют 1319,15 долларов США. Затраты на лечение – 1216,33 долларов США на пациента в год – составили 92,20% от общих прямых медицинских расходов. На самостоятельный контроль уровня глюкозы в крови и расходные материалы для введения инсулина (696,78 долларов США на пациента в год) приходится 52,82% от этой общей суммы расходов [107].

Совокупные прямые ежегодные затраты, связанные с СД, в России составляют 825 млрд. руб. [4,22]. Так при СД 1 типа ежегодные прямые расходы для лечения детей с СД 1 типа составили 890 млн. руб. (29,6 млн. долларов США), у подростков – 600 млн. руб. (19,8 млн. долларов США), у взрослых – 82,4 млрд. руб. (2,746 млрд. долларов США) [22,17]. При этом 91% этих затрат было

связано с лечением осложнений СД, медицинской помощью в амбулаторных условиях, госпитализацией и другими видами лечения [4,17].

Метод стандартного наблюдения пациентов в режиме МЕИ с контролем питания и физических нагрузок позволяет учитывать лишь размеры экономических затрат, так как все расходы на лекарственное обеспечение при СД (инсулины) покрываются за счет финансов государства в рамках льготного лекарственного обеспечения (Государственный реестр предельных отпускных цен. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>) [24]. Программа Государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи включает затраты пациентов на амбулаторные посещения, госпитализации, вызова скорой медицинской помощи [28,19].

Согласно расчетам российских экспертов, среднегодовые затраты на одного пациента с СД 1 типа в РФ в 2015 г. составили 81,1 тыс. руб. При этом прямые медицинские затраты составили 52,9 тыс. руб., непрямые затраты 16,4 тыс. руб. и около 69% затрат приходится на лекарственную терапию [39]. Другие российские исследования так же подтверждают, что расходы на пациентов с СД, имеющих осложнения данного заболевания, выше в 2 раза, в сравнении с пациентами, не имеющих осложнений [13,36].

В большинстве экономических исследований помповой инсулинотерапии сделано заключение об экономической оправданности данного метода, несмотря на более высокую стоимость инсулинового дозатора и принадлежностей к нему. Причем наиболее рентабельно использование постоянной подкожной инфузии инсулина у пациентов с СД 1 типа. Помповая инсулинотерапия – более дорогостоящая медицинская технология, чем использование многократных инъекций инсулина, однако при этом дополнительные затраты компенсируются более тщательным контролем гликемии и, следовательно, предотвращением осложнений СД и улучшением качества жизни пациентов [84,56].

Среди российских экономических исследований следует отметить исследование помповой инсулинотерапии, проведенное в Татарстане в 2010г. В результате исследования было рассчитано, что средняя стоимость препаратов

инсулина для обеспечения одного пациента, получающего лечение базисно-болюсным методом, на протяжении года составляет 17389,23 руб. Средняя стоимость обеспечения инсулином пациента из числа переведенных на помповую инсулинотерапию в отделении эндокринологии детской республиканской клинической больницы Республики Татарстан в 2010г оценивалась в 9296,3руб в год [40].

Результаты зарубежного исследования показали, что в группе помповой инсулинотерапии увеличилась средняя продолжительность жизни на 3,5 лет по сравнению с группой на многократных инъекциях инсулина. Такое увеличение продолжительности жизни повлекло за собой улучшение качества жизни таких пациентов на 3,8 лет. Возникновение осложнений СД замедлилось. Экономия была достигнута за счет снижения расходов на лечение осложнений СД, и индекс экономической эффективности (ICER – index of cost-effectiveness ratio) составил приблизительно 23200 \$ за каждый сохраненный год жизни [53].

Многоцентровое международное исследование по оценке эффективности помповой инсулинотерапии с использованием НМГ в сравнении с обычной помповой инсулинотерапией и многократными инъекциями инсулина показало, что использование помпы с постоянным мониторингом у пациентов с высоким HbA1c приводит к улучшению качества жизни в сравнении с группой на многократных инъекциях инсулина (10,55 лет QALY против 9,3), что, в свою очередь, приводит к увеличению индекса экономической эффективности (ICER) в размере 30163€ за каждый сохраненный год жизни [55].

Аналогичные результаты отражены в зарубежном исследовании 2016 года, где прогнозируемые результаты показали, что помповая инсулинотерапия совместно с длительным НМГ способствует улучшению качества жизни и продолжительности жизни у больных с СД 1 типа (17,9 лет против 14,9 лет QALYs), при этом увеличиваются прямые затраты, однако это приводит к увеличению ICER до 12233 фунтов стерлингов за каждый сохраненный год жизни [86].

В одном из исследований было показано, что в сравнении с самостоятельным контролем глюкозы с помощью глюкометра, применение технологии НМГ с интенсивной инсулинотерапией привело к ожидаемому улучшению параметра эффективности в 0.52 QALY. Таким образом рентабельность технологии НМГ с интенсивной инсулинотерапией составила 70% [54].

Стратегически важной задачей в условиях реформирования здравоохранения стала организация взаимодействия лечебно-профилактических учреждений со специализированными учреждениями здравоохранения путём дистанционного оказания высококвалифицированной помощи населению, используя современные информационно-телекоммуникационные технологии и интеллектуальный потенциал лучших клиник в условиях сокращения коечного фонда при одновременном ускорении лечебно-диагностического процесса. Экономические потери, связанные с СД, требуют появления новых способов контроля и мониторинга данного заболевания, которые бы учитывали и потребности пациентов, и возможности государства для успешной и длительной компенсации диабета.

Актуальность внедрения телемедицины в России диктуется спецификой системы здравоохранения страны с огромной территорией, ярко выраженным дисбалансом в уровне материального оснащения и подготовки специалистов ЛПУ в центральных и отдаленных регионах, необходимостью широкого использования санавиации и спецтранспорта для доставки пациентов, нарушением связей между центральными и периферийными медицинскими центрами. В настоящее время в РФ вступил в силу Федеральный закон "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации" по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья" от 29.07.2017 N 242-ФЗ, который позволяет консультировать пациента по вопросам профилактики, сбора и анализа жалоб, оценки эффективности лечебно-диагностических мероприятий, и медицинского наблюдения за состоянием здоровья больного с применением телемедицинских технологий.

Одним из наиболее важных аспектов применения телемедицины является значительное сокращение расходов бюджетных средств всех уровней на оказание диагностической, консультативной и лечебной помощи пациентам в регионах РФ, особенно в отдаленных территориях. Телемедицина может резко улучшить качество оказываемой медицинской помощи за счет расширения спектра услуг.

Стефен Дж., руководитель «Ассоциации передовых медицинских технологий» в своей научной работе утверждает, что средний показатель улучшения качества повседневной жизни у пациентов, использующих дистанционный мониторинг на 10% выше в сравнении с пациентами, не использующими данную технологию [111]. Согласно публикации Института здравоохранения Новой Англии по дистанционному мониторингу установлено, что дистанционный метод наблюдения пациентов снижает частоту повторных госпитализаций пациентов на 32%, в результате чего на 132 дня уменьшается общее количество койко-дней на каждые 100 пациентов, что позволяет сэкономить 25% выделяемых средств на стационарные койки [67].

Профессор Альберт ДиПьеро (Prof. Albert DiPiero) Университета здоровья и науки г. Орегон и команда ученых провели дистанционный осмотр 456 пациентов с помощью интернет-технологий. Из них 82-м пациентам было рекомендован прием у врача, а 75 из них было рекомендовано дообследование в условиях стационара. Результатом данного исследования стал вывод, что интернет-технологии целесообразны, безопасны и потенциально выгодны в увеличении удобного доступа пациентов в оказании амбулаторной и стационарной помощи населению [93].

Существует и другое мнение, изложенное в исследовании, в котором при изучении двух групп пациентов было выявлено, что стоимость дистанционного оборудования, используемого в клиническом исследовании, и стоимость затрат на наблюдение и лечение пациентов с СД, превысило затраты стандартной медицинской помощи на 11%, и при переводе этих затрат в индекс

экономической эффективности (ICER) не показало значимой выгоды дистанционного наблюдения за один год качества жизни [102].

Таким образом, анализ литературных данных различных схем инсулинотерапии и моделей наблюдения СД показывает значительную экономическую эффективность и рентабельность режима НПИИ в сравнении с режимом МЕИ. В свою очередь, модель дистанционного наблюдения повышает экономическую эффективность помповой инсулинотерапии и НМГ за счет уменьшения финансовых затрат в долгосрочном периоде терапии: снижение числа госпитализаций пациентов, улучшение качества и продолжительности жизни, улучшение контроля над заболеванием. Противоречивые данные свидетельствуют об актуальности данной тематики и необходимости ее изучения, что позволит более широко использовать метод дистанционного наблюдения в системе ОМС при расчете стоимости лечения больных с СД в условиях амбулаторного и стационарного этапа оказания медицинской помощи.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

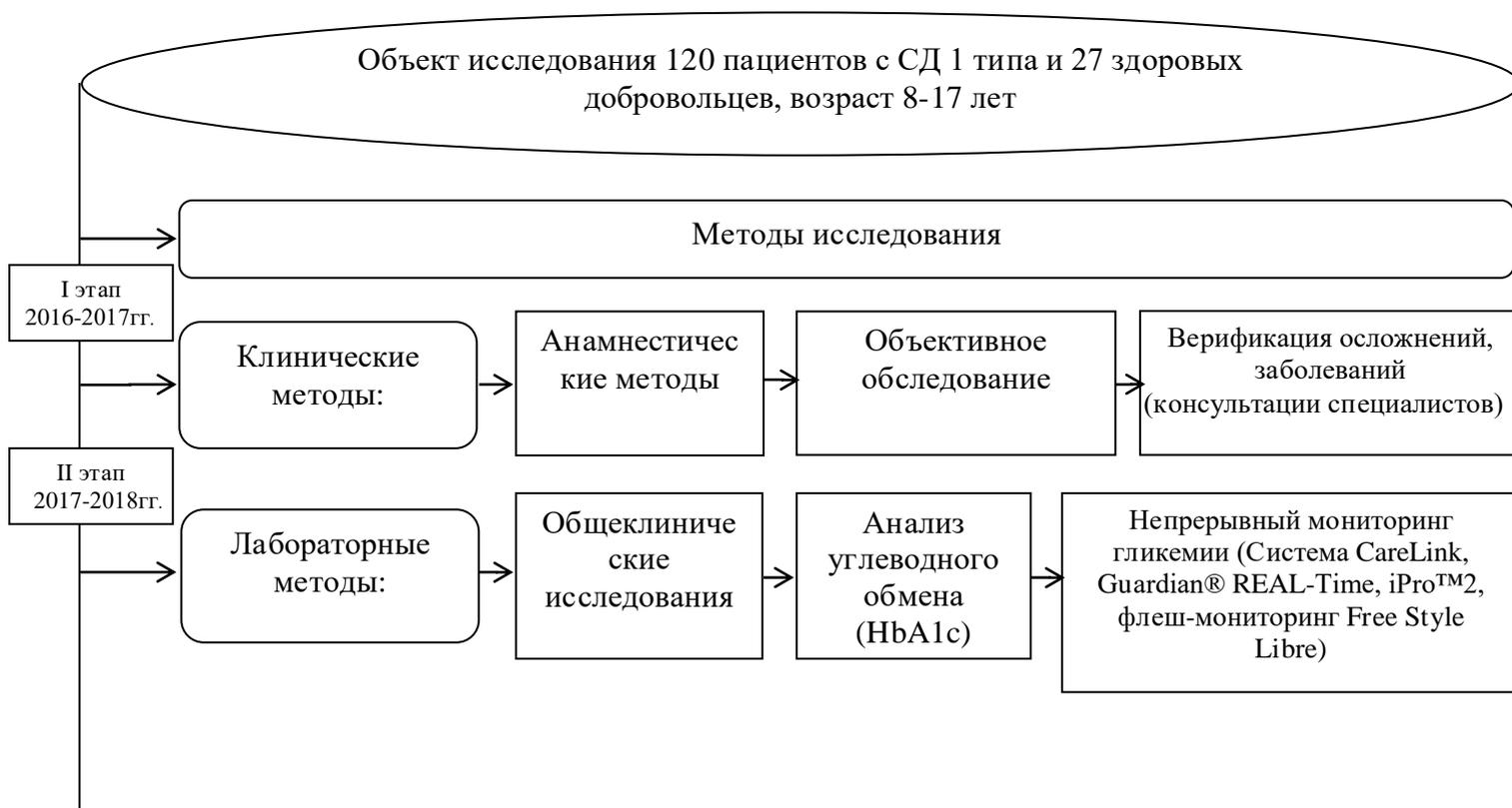
Исследование выполнено в двух исследовательских центрах:

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (ректор - д-р мед. наук, проф. О.С. Кобякова) на кафедре детских болезней (зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. Ю.Г. Самойлова) и на базе эндокринологического отделения ОГАУЗ «Детская больница № 1» (главный врач – А.П. Балановский; зав. отделением – канд. мед. наук, врач высшей категории Е.В. Горбатенко), и Детской клиники СибГМУ (главный врач – А.Н. Левко; зав. отделением – Д.В. Козырицкая).

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (ректор - д-р мед. наук, проф. И.В. Медведева) на кафедре детских болезней педиатрического факультета (зав. кафедрой д-р мед. наук Е.Б. Храмова).

Исследование являлось проспективным, открытым, контролируемым, клиническим исследованием, в параллельных группах.

В соответствии с поставленными задачами в структуре исследования выделено несколько этапов проведения исследования (рисунок 2.1).



## Продолжение рисунка 2.1

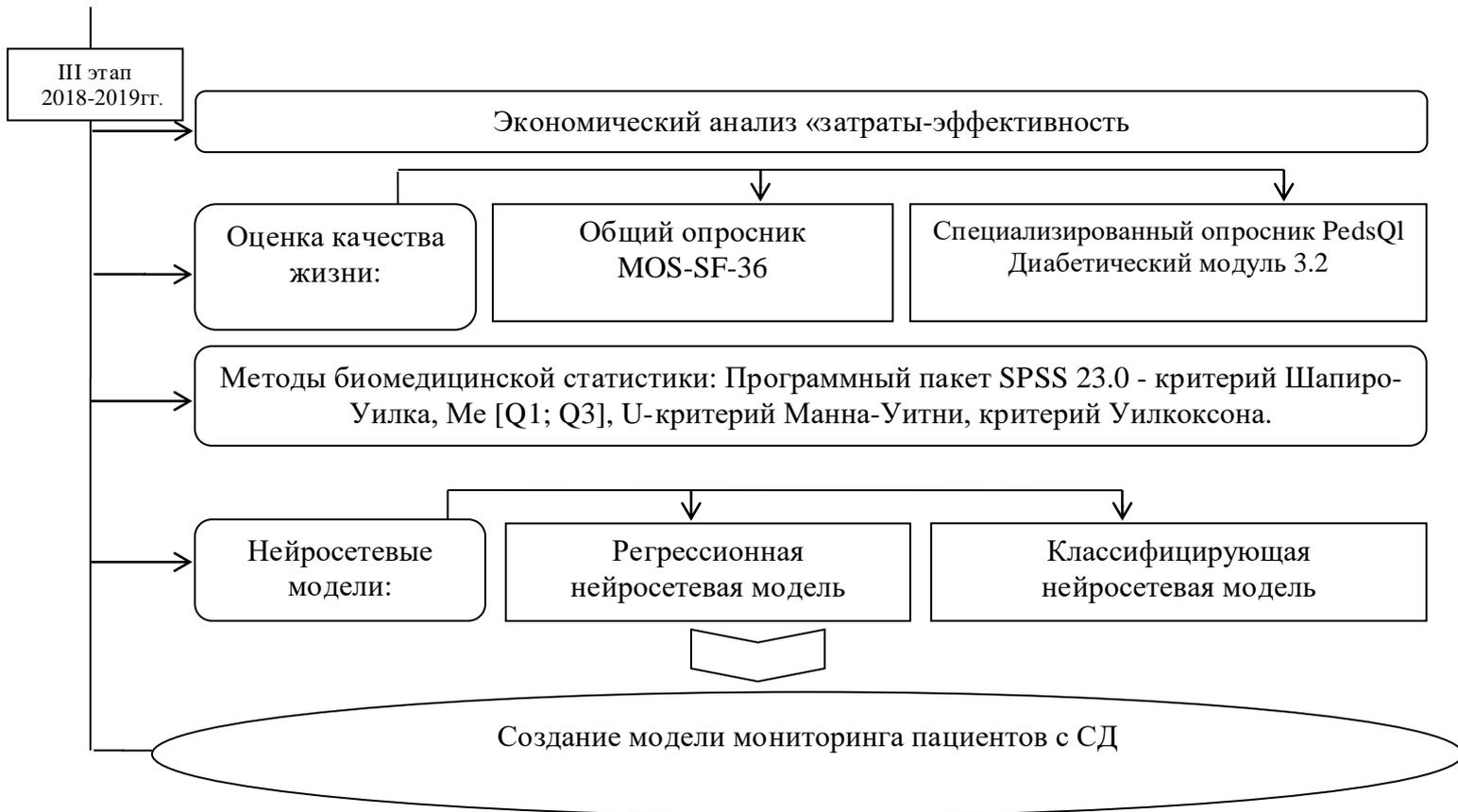


Рисунок 2.1 - Основные этапы проведения научного исследования

На первом этапе проведена комплексная оценка данных анамнеза каждого пациента, антропометрических показателей, результатов объективного осмотра, параметров общеклинических исследований и углеводного обмена (гликированный гемоглобин (HbA1c) и др.) в начале и в конце исследования у всех пациентов. Оценены диетические рекомендации, режим физических нагрузок и инсулинотерапия для каждого пациента в исследовании, параметры качества жизни.

Целью второго этапа исследования стало наблюдение пациентов трех групп, которым проводился непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) в начале и в конце исследования с помощью специализированных устройств и программного обеспечения. Обследованные находились под наблюдением в течение года. Было проведено 12 очных визитов и 12 дистанционных консультаций в зависимости от

группы исследования. В ходе консультации пациентам выдавались рекомендации по диете, физической нагрузке, образу жизни и коррекция инсулинотерапии. С периодичностью один раз в три месяца оценивались показатели углеводного обмена и параметры качества жизни.

На третьем этапе изучены показатели гликемии по данным НМГ, проведена статистическая обработка данных. На основании полученных данных об уровне HbA1c и индексов variability гликемии (ИВГ) оценены клинικο-метаболические взаимосвязи углеводного обмена при сахарном диабете 1 типа (СД 1 типа), построены нейросетевые модели прогнозирования уровня компенсации заболевания. Проанализированы параметры качества жизни и финансовые затраты каждой модели наблюдения с использованием метода «затраты-эффективность». Сформированы результаты, выводы и практические рекомендации по использованию метода дистанционного мониторинга.

## **2.1. Общая характеристика групп пациентов**

В исследование было включено 120 пациентов с СД 1 типа, которым проводилось НМГ в начале и в конце исследования.

Критериями включения в протокол исследования являлись:

1. Дети и подростки от 8 до 17 лет (включительно),
2. Сахарный диабет 1 типа (диагноз впервые установлен не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование);
3. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c)  $\geq 7,5\%$  и выше
4. Подписанное информированное согласие, полученное от родителей пациента до проведения каких-либо процедур, связанных с исследованием.

5. Возможность принимать участие в процедурах исследования и следовать рекомендациям врача по диете, физической нагрузке и коррекции инсулинотерапии;

6. Наличие дома персонального компьютера с выходом в Интернет

Критериями исключения являлись:

1. Сахарный диабет не 1 типа  
2. Беременность пациентки с сахарным диабетом 1 типа  
3. Пациенты, перенесшие в последние 4 недели перед включением в исследование хирургическое вмешательство.

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

5. Острые воспалительные заболевания на момент включения в исследование и в последние 4 недели перед включением в исследование

6. Неспособность читать или писать;

7. Пациенты с активными заболеваниями печени, включая гепатиты согласно данным анамнеза

8. Больные с активной нефропатией согласно данным анамнеза.

9. Лица с ВИЧ-инфекцией по данным анамнеза.

10. Обследуемые со злокачественными новообразованиями (включая заболевания крови).

Все участники исследования были разделены на три группы:

1. Группа 1 (группа дистанционного наблюдения) (n=40 чел.) – в группу включались пациенты, использующие инсулинотерапию в помповом режиме с возможностью дистанционного мониторинга;

2. Группа 2 (группа очного наблюдения) (n=40 чел.) – данную группу составили дети и подростки, получающие инсулинотерапию в помповом режиме без возможности дистанционного мониторинга;

3. Группа 3 (группа базисно-болюсного режима) (n=40 чел.) – сравнительная группа – больные на базисно-болюсной инсулинотерапии.

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен Этическим Комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 5004 от 28.11.2016).

Средний возраст всех обследуемых составил 13,6 (10-17) лет. Из них девочек 63 чел. (52,5%), мальчиков 57 чел. (47,5%). Длительность заболевания варьировалась от 3 лет до 9 лет, и в среднем составила 7,3 лет. Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту (таблица 2.1.1).

Таблица 2.1.1 - Демографическая характеристика обследуемых групп

Параметры	Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-больюсного режима (n=40)	p1-2	p2-3	p1-3
Девочки, n	21	19	23	0,068	0,058	0,086
Мальчики, n	19	21	17	0,064	0,050	0,095
Средний возраст всех обследуемых, лет	13,4 [10; 17]	14,4 [11; 17]	13,0 [10; 17]	0,061	0,069	0,087
Средний возраст девочек, лет	13,4 [11; 17]	14,7 [11; 17]	12,6 [10; 17]	0,060	0,051	0,063
Средний возраст мальчиков, лет	13,3 [10; 17]	14,0 [11; 17]	13,5 [11; 17]	0,070	0,075	0,055
Длительность заболевания у всей группы, лет	7,7 [3; 9]	6,1 [3; 9]	8,0 [3; 7]	0,102	0,152	0,060
Длительность СД у девочек, лет	8,5	7,2	8,2	0,200	0,052	0,089
Длительность СД у мальчиков, лет	6,5	5,2	7,0	0,230	0,055	0,199

Примечание: \* – значимость различий между группами (U-критерий Манна–Уитни, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили

Верификацию диагноза СД 1 типа, осложнений и компенсации углеводного обмена проводили в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ РАЭ и ФГБУ ЭНЦ от 2017г [6] и согласно Международной статистической классификации болезней, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, онлайн версия 2019 (внедрена в РФ приказом Минздрава России от 27.05.19 г. №170).

На каждого больного составляли информационную регистрационную карту (ИРК), включающую анамнестические данные, антропометрические измерения, результаты проведенных методов исследования, отчеты с устройств НМГ, а также сведения о проведенном лечении, выданных рекомендациях по диете и физическим нагрузкам. По данным анамнеза у всех пациентов оценивались сопутствующие заболевания, которые вносились в ИРК.

## **2.2. Методы исследования**

В работе были использованы общеклинические, лабораторные, экономические методы исследования, статистические методы исследования с построением нейросетевых моделей.

### **2.2.1. Общеклинические исследования и анализ углеводного обмена**

Для выявления и уточнения критериев включения и исключения всем обследованным были проведены общеклинические исследования, включающие в

себя общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови. В биохимическом анализе крови были оценены следующие показатели: общий белок (г/л), общий и прямой билирубин (мкмоль/л), мочеви́на (ммоль/л), креатинин (мкмоль/л), аспаратаминотрансфераза (АСТ, МЕ/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ, МЕ/л), С-реактивный белок (СРБ), щелочная фосфатаза (Ед/л), показатели липидного спектра - общий холестерин (ммоль/л), липопротеины низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеины высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, ммоль/л), триглицериды (ТГЦ, ммоль/л), параметры минерального обмена – натрий (Na, ммоль/л), калий (K, ммоль/л), кальций (Ca, ммоль/л), фосфор (P, ммоль/л). По данным параметрам среди всей когорты обследованных не было выявлено патологических отклонений, пациенты были сопоставимы для сравнения.

Для оценки клинико-метаболической эффективности всем пациентам был проведен анализ HbA1c, а также оценена гликемия натощак. Оценка HbA1c в капиллярной крови осуществлялась методом жидкостной хроматографии на анализаторе DS5 Glycomat (фирма Drew Scientific, Нидерланды) в биохимической лаборатории Детской клиники СибГМУ. Показатель HbA1c исследовался каждые три месяца в течение всего исследования.

Помимо этого, в течение всего исследования дети и подростки с СД 1 типа самостоятельно проводили самоконтроль глюкозы крови с помощью индивидуальных глюкометров и соответствующих им тест-полосок, вели дневники самоконтроля с измерениями не менее 4 раз в день.

### **2.2.2. Непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа**

Все пациенты в ходе исследования передавали данные об уровне глюкозы крови в виде гликемических отчетов, полученных благодаря различным устройствам НМГ и специализированного программного обеспечения.

В группе дистанционного мониторинга обследуемые отправляли данные своих отчетов один раз в месяц в течение всего исследования дистанционно. Метод удаленного наблюдения основывался на дистанционном взаимодействии врача-специалиста с больным. При этом пациент находился удаленно по месту жительства, а врач в исследовательском центре. Для взаимодействия с врачом был необходим персональный компьютер с доступом в интернет и специализированное устройство для загрузки и считывания данных с устройства НМГ. В таком устройстве содержалась информация о показателях гликемии в течение суток, а также информация обо всех введениях инсулина, приемах пищи и образе жизни больного. Эти данные передавались через интернет (загружались на сервер), после чего специалист, имея соответствующий доступ, загружал их на свой компьютер. На основании полученных данных врач-эндокринолог проводил коррекцию инсулинотерапии, оценивал навыки ребенка, выявляя недостатки в самоконтроле, диете, проведении физических нагрузок и др. Рекомендации передавались пациенту по электронной почте или в устном виде (по телефону) в течение 24 часов после получения отчета. Схема дистанционного мониторинга представлена на рисунке 2.2.2.1



Рисунок 2.2.2.1 - Схема дистанционного мониторинга пациентов с СД 1 типа.

Пациенты группы очного наблюдения и на базисно-болюсной терапии передавали данные гликемии об уровне гликемии, диете и физических нагрузках (дневники самоконтроля) на очном приеме у врача-специалиста с периодичностью один раз в месяц. Пациентам из этих групп устройства НМГ были установлены в начале и в конце исследования для оценки ИВГ. Схема процедур исследования представлена в таблице 2.2.2.1

Таблица 2.2.2.1 - Схема процедур исследования

Процедуры исследования	Скрининг Визит 1	Визиты 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11 (1 раз в месяц)	Визиты 4, 7, 10 (1 раз в три месяца)	Визит 12 – Конец исследования
Оценка критериев включения/исключения	X			
Подписание информированного согласия	X			

## Продолжение таблицы 2.2.2.1

Процедуры исследования	Скрининг Визит 1	Визиты 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11 (1 раз в месяц)	Визиты 4, 7, 10 (1 раз в три месяца)	Визит 12 – Конец исследования
Сбор анамнестических данных	X			
Проведение объективного осмотра	X		X	X
Определение уровня HbA <sub>1c</sub>	X		X	X
Анализ опросников качества жизни	X		X	X
Установка устройства НМГ	X		X	
Проведение обучения (базовая программа)	X			
Проведение обучения (дополнительная программа)		X	X	
Коррекция инсулинотерапии		X	X	X
Коррекция диеты, физических нагрузок, образа жизни		X	X	X
Оценка индексов variability гликемии		X	X	X
Анализ нежелательных и серьезных нежелательных явлений		X	X	X
Регистрация эпизодов гипо- и гипергликемии	X	X	X	X

НМГ у всех участников исследования проводился с помощью ряда устройств и специализированного программного обеспечения:

1. Система профессионального и персонального НМГ CareLink® (Компания Medtronic, Ирландия) с использованием сенсоров Enlite. Данная система комплектуется с инсулиновой помпой MiniMed Paradigm MMT-722 и MMT-754 VEO и трансмиттером MiniLink.

2. Система персонального НМГ Guardian® REAL-Time (Компания Medtronic, Ирландия) с использованием сенсоров Enlite. Данная система комплектуется с системой MiniMed 640G и траснмиттером MiniLink.

3. Система профессионального НМГ iPro™2 (Компания Medtronic, Ирландия) с использованием сенсоров Enlite, не требующая наличия инсулиновой помпы. В отличие от персонального мониторинга глюкозы, пациент не имеет доступа к данным во время использования iPro™2.

4. Система флеш-мониторинга Free Style Libre (Abbott, США), позволяющая сканировать данные об уровне глюкозы.

Сенсоры Enlite согласно рекомендациям, были установлены пациентам на 7 дней с последующей заменой в течение всего исследования для группы дистанционного мониторинга. Система флеш-мониторинга Free Style Libre согласно рекомендациям, была установлена испытуемым на 14 дней с последующей заменой также для группы дистанционного мониторинга. Пациенты групп очного наблюдения и базисно-болюсного режима использовали сенсоры Enlite на контрольных визитах в течение исследования для оценки ИВГ.

При использовании НМГ уровень глюкозы измерялся непрерывно. При обработке данных результаты измерений усреднялись за 5-10 минут. Измерения производились не в крови, а в интерстициальной жидкости подкожно-жировой клетчатки. Все устройства, использованные для НМГ, позволяли получать сопоставимые данные об уровне гликемии каждого участника исследования [66,110], которые позже были обработаны с помощью специализированного калькулятора вариабельности гликемии – EasyGV (<https://www.phc.ox.ac.uk/research/technology-outputs/easygv>). Проведение НМГ предполагает возможность загрузить данные на персональный компьютер и отобразить их в виде гликемических кривых на координатной плоскости «время-уровень глюкозы». Визуальная оценка этих кривых позволяла оценить амплитуду колебаний уровня глюкозы у пациента, а также скорость изменения гликемии во времени, выявить «случайные» и повторяющиеся явления. Информация, содержащаяся в каждом отчете, была основана на данных,

полученных с устройства пациента и его (ее) учетной записи в программном обеспечении. Полученные отчеты прикладывались к индивидуальной регистрационной карте каждого пациента. При анализе полученных отчетов особое внимание уделялось следующим показателям гликемии:

1. Гликемия натощак, ммоль/л
2. Гликемия перед сном. ммоль/л
3. Средний уровень гликемии, ммоль/л
4. Частота определения гликемии в сут.
5. Средняя суточная доза инсулина, Ед/сут
6. Частота гипогликемии в нед.
7. Частота гипергликемии в нед.
8. % гликемических событий, выше целевого диапазона гликемии
9. % гликемических событий в пределах целевого диапазона гликемии (time in range)
10. % гликемических событий ниже целевого диапазона гликемии

Целевой диапазон гликемии устанавливался индивидуально для каждого пациента с учетом параметра медианы целевого значения глюкозы, относительно которого уровень гликемии оценивали, как низкую, умеренную или высокую. Гипогликемия определялась легкой степени при уровне глюкозы крови при измерении домашним глюкометром, либо сенсором НМГ от 3,0 ммоль/л до <3,9 ммоль/л. Тяжелая гипогликемия определялась при уровне глюкозы крови ниже 3,0 ммоль/л. Состояние гипергликемии легкой степени тяжести определялось при уровне глюкозы крови выше 13 ммоль/л при отсутствии других критериев диабетического кетоацидоза.

НМГ предполагает возможность подсчета ИВГ при использовании функции экспорта данных. В данном исследовании для подсчета математических ИВГ использовалась внешняя программа - калькулятор EasyGV

С помощью калькулятора EasyGV рассчитывались следующие ИВГ, которые были выбраны в качестве независимых параметров прогнозирования уровня HbA1c:

1. Средний уровень гликемии (Mean), ммоль/л – отражает среднее значение гликемии в течение определенного промежутка времени;
2. Стандартное отклонение (SD), ммоль/л– показатель, отражающий колебания гликемии [85];
3. Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л– показатель, анализирующий колебания внутрисуточной гликемии [41];
4. Индекс слабильности гликемии (LI), (ммоль/л)<sup>2</sup>/час – предиктор гипогликемии, отражает изменения гликемии в течение времени [46];
5. Индекс риска гипогликемии (LBGI) – отражает степень развития риска возникновения гипогликемических явлений [44];
6. Индекс риска гипергликемии (HBGI) - отражает степень развития риска возникновения гипергликемических явлений [44];
7. Среднее значение общего риска (ADRR) - отображает риск развития гипо- и гипергликемических событий [64];
8. Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л – отражает амплитуду всех колебаний гликемии за сутки, оценивает постпрандиальные колебания [87];
9. Оценка межсуточной ВГ (MODD), ммоль/л [89];
10. Качество контроля гликемии (Mvalue), ммоль/л – отражает качество контроля СД, чувствителен к гипогликемии [103];
11. Скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/час – является предиктором летальности [69].

### **2.2.3. Экономический анализ различных моделей мониторинга пациентов с сахарным диабетом 1 типа**

Экономический анализ проводился с учетом ГОСТа Р 57525-2017, согласно которому были выделены определенные этапы.

Определена проблема, которая заключается в том, что использование технологий НМГ с учетом индексов ВГ не является широкой практикой в виду отсутствия данных о значимой экономической эффективности данной модели наблюдения пациентов с СД 1 типа. Экономический анализ дистанционного наблюдения детей и подростков с СД 1 типа представлен в научной литературе недостаточно, что определило необходимость изучения данного направления.

На втором этапе сформулирована цель клинико-экономического анализа: установить экономическую эффективность дистанционной модели наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Задачами клинико-экономического исследования явились:

1. Изучить экономические особенности углеводного обмена детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, получающих различные варианты инсулинотерапии.

2. Провести клинико-экономический анализ «затраты-эффективность» с учетом финансовых затрат различных организационных моделей мониторинга детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

3. Создать новую альтернативную модель наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа на основании проведенного клинико-экономического анализа с учетом технологий непрерывного мониторинга гликемии и индексов вариабельности гликемии.

Альтернативными технологиями для сравнения модели дистанционного наблюдения пациентов с СД 1 типа были выбраны стандартные схемы

мониторинга больных – режим многократных инъекций инсулина и режим непрерывной подкожной инфузии инсулина.

Критерием эффективности данной модели наблюдения детей и подростков с СД 1 типа был выбран гликированный гемоглобин (HbA1c), как «золотой стандарт» оценки уровня компенсации углеводного обмена, также были учтены параметры компенсации углеводного обмена у детей и подростков с СД 1 типа – гликемия натощак, средний уровень гликемии, индексы ВГ.

На шестом этапе в соответствии с поставленной целью и задачами был разработан протокол проведения клинико-экономического исследования и осуществлен клинико-экономический анализ по методу «затраты-эффективность».

Экономический анализ на основании стоимости лечения пациентов с СД 1 типа, находящихся на различных моделях наблюдения и схемах инсулинотерапии. Были проанализированы прямые медицинские затраты на медицинские услуги по оказанию медицинской помощи с учетом данного заболевания, лабораторные исследования и лекарственные средства. Рассчитывались средние затраты на лечение одного пациента. Для расчета затрат на медицинские услуги были использованы средние цены по прейскуранту платных медицинских услуг, утвержденные главным врачом ОГАУЗ «ДГБ №1» г. Томска (главный врач – А.П. Балановский), а также рыночная стоимость расходных материалов для инсулиновой помпы и НМГ (сенсоры глюкозы Enlite и др.). Стоимостные показатели для лекарственных средств, в частности инсулинов, оценивались согласно федеральной программе государственных гарантий и регламентирующим документам РФ [59,60].

Единицей клинической эффективности для анализа «Затраты-эффективность» был выбран HbA1c. При расчете по методу «Затраты-эффективность» использовалась следующая формула:

$$\frac{\text{Затраты}}{\text{Эффективность}} = \frac{\text{DC}}{\text{Eff}} ; \quad (1)$$

где DC – прямые затраты, Eff – эффективность.

#### **2.2.4. Оценка качества жизни детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа**

Всем пациентам на контрольных визитах были предложены опросники по «Методам оценки качества жизни, связанного со здоровьем и психоэмоционального статуса пациентов» (MOS SF 36), русифицированная версия [105,113], и «Опросник качества жизни у детей и подростков – Диабетический модуль» PedsQI версия 3.2 для различного возраста [9,112].

Опросник MOS SF 36 состоял из 36 вопросов, 8 шкал и 2 общих показателей. Шкала физического функционирования (PF-Physical Functioning) отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение нагрузок разных уровней – от бытовых до занятий спортом. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP-Role – Physical Functioning), определяет влияние физического состояния на выполнение повседневной деятельности. Шкала физической боли (BP-Bodily Pain) оценивает интенсивность боли любой локализации и ее влияние на способность заниматься обычной деятельностью. Шкала общего здоровья (GH-General Health) предусматривает самооценку состояния здоровья в прошлом, настоящем и в возможной перспективе. Шкала жизнеспособности (V-Vitality) оценивает субъективное восприятие энергичности – от постоянной утомляемости до постоянного ощущения прилива сил. Социальное функционирование (SF-Social Functioning) отражает наличие и выраженность, а также отсутствие препятствий для полноценного общения с семьей, друзьями и в профессиональной среде. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE-Role-Emotional), отражает влияние эмоционального статуса пациента на повседневную деятельность и общение с окружающими. Шкала психического здоровья (MH-Mental Health) отражает наличие или отсутствие признаков невротизации, депрессивного состояния или же ощущение счастья, душевного равновесия.

Оценка КЖ проводилась по «Инструкции по обработке данных, полученных с помощью опросника SF – 36».

Опросник Pediatric Quality of Life Inventory – является одним из наиболее популярных опросников, который прошел испытания в исследованиях многих стран (США, Канады, Великобритании, Германии, Франции, Китая и др.) и зарекомендовал себя, как простой, надежный и чувствительный метод изучения качества жизни здоровых и больных детей различного возраста. Диабетический модуль данного опросника состоял из 28 вопросов, объединенных в следующие шкалы: «Диабет» – 11 вопросов; «Лечение» – 11 вопросов (блок 1–4 вопроса, блок 2–7 вопросов); «Беспокойство» – 3 вопроса; «Общение» – 3 вопроса. В данной работе использовали варианты опросника для родителей и детей возрастных групп 8–12 и 13–18 лет, версия 3.2.

Шкала «Диабет» оценивает наличие гипогликемических и кетоацидотических событий, и степень их выраженности, выявляет степень компенсации основного заболевания. Шкала «Лечение» направлена на выявление проблем, связанных с терапией СД 1 типа – болезненность проколов пальцев для измерения уровня глюкозы в крови, болезненность инъекций, трудности с подсчетом хлебных единиц или углеводов в пище, чувство стыда за наличие заболевания и необходимость его контроля. Шкала «Беспокойство» оценивает уровень тревожности пациента по поводу развития острых осложнений СД. Вопросы в графе «Общение» выявляют уровень участия пациента в процессе лечения и контроля СД, оценивают заинтересованность пациента в лечении и соблюдении рекомендаций.

### 2.2.5. Методы биомедицинской статистики

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Для оценки вида распределения количественных показателей использовался критерий Шапиро-Уилка. Описательная статистика для ненормально распределенных количественных параметров представлена медианой и 25;75 перцентилями  $Me$  [Q1; Q3], для нормально распределенных количественных параметров приводились значения  $\bar{X} \pm \sigma$ . Статистическую значимость различий для независимых данных оценивали по U-критерию Манна-Уитни, для зависимых данных по критерию Уилкоксона. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$

Для исследования взаимосвязи между ИВГ и уровнем компенсации СД на основе HbA1c было построено две нейросетевых модели – регрессионная и классифицирующая. Регрессионная модель позволяет прогнозировать уровень HbA1c в крови на основе ИВГ. Классифицирующая модель дает возможность оценить уровень компенсации СД. Обучение модели проводилось на всех включенных пациентах, 105 из которых были случайным образом выбраны для включения в обучающую выборку, а 15 пациентов составили тестовую. Данные пациентов из тестовой выборки не использовались для обучения нейронной сети.

Регрессионная нейросетевая модель была построена в среде статистических вычислений типа R с помощью программного пакета Neuralnet. Структура модели была выбрана путем сравнения более чем 20 тыс. тестовых моделей. При построении нейросетевого классификатора степени компенсации СД на основании данных ВГ и концентрации HbA1c были проведены численные исследования на моделях без внутреннего слоя (линейный классификатор), и с количеством внутренних слоев от 1 до 3.

## ГЛАВА III

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ МОНИТОРИНГА

#### 3.1. Клинико-метаболическая характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа на различных моделях наблюдения

В ходе проведения исследования были проанализированы анамнестические данные, в результате чего было выявлено, что длительность СД 1 типа у 31 (26,3%) ребенка составила менее 5 лет назад, у 54 чел. (45%) – 5 - 9 лет и у 35 детей (28,7%) – более 9 лет.

При уточнении сопутствующей патологии среди всей когорты обследуемых было выявлено 42 человека (35%) с субклиническим гипотиреозом, медикаментозно компенсированным; 47 детей (39,1%) имели поверхностный хронический гастрит; 23 пациента (19,1%) страдали хроническим ринофарингитом и 20 человек (16,6%) имели хронический тонзиллит; у 36 обследуемых (30%) отмечался атопический дерматит в стадии ремиссии; 40 пациентов (33,3%) имели миопию слабой степени обоих глаз. Другой сопутствующей патологии среди обследуемых детей и подростков выявлено не было.

При верификации специфических осложнений установлено, что 60 (50%) детей и подростков с СД 1 типа имели диабетическую ретинопатию. Из них 51 ребенок имел (85%) непролиферативную стадию, у 9 (15%) – препролиферативная, пролиферативной стадии диабетической ретинопатии выявлено не было. Диабетическую полинейропатию имели 106 (88,3%) пациентов, у которых были выявлены симптомы поражения сенсорных

(чувствительных) нервных волокон и лишь у 33 человек (31,1%) были отмечены моторные нарушения нервных волокон (двигательных). Диабетическая нефропатия была зарегистрирована у 29 человек (24,1%), причем стадия МАУ отмечалась у 20 обследуемых (68,9%) и 9 детей (31,1%) имели стадию протеинурии; хронической болезни почек ни у одного ребенка выявлено не было (Рисунок 3.1.1). Все больные получали стабильную патогенетическую сосудистую терапию курсами два раза в год для профилактики прогрессирования осложнений, назначенную врачом-специалистом. Участники исследования были сопоставимы по длительности заболевания и по наличию и выраженности осложнений сахарного диабета (СД). У детей и подростков макрососудистых осложнений выявлено не было.

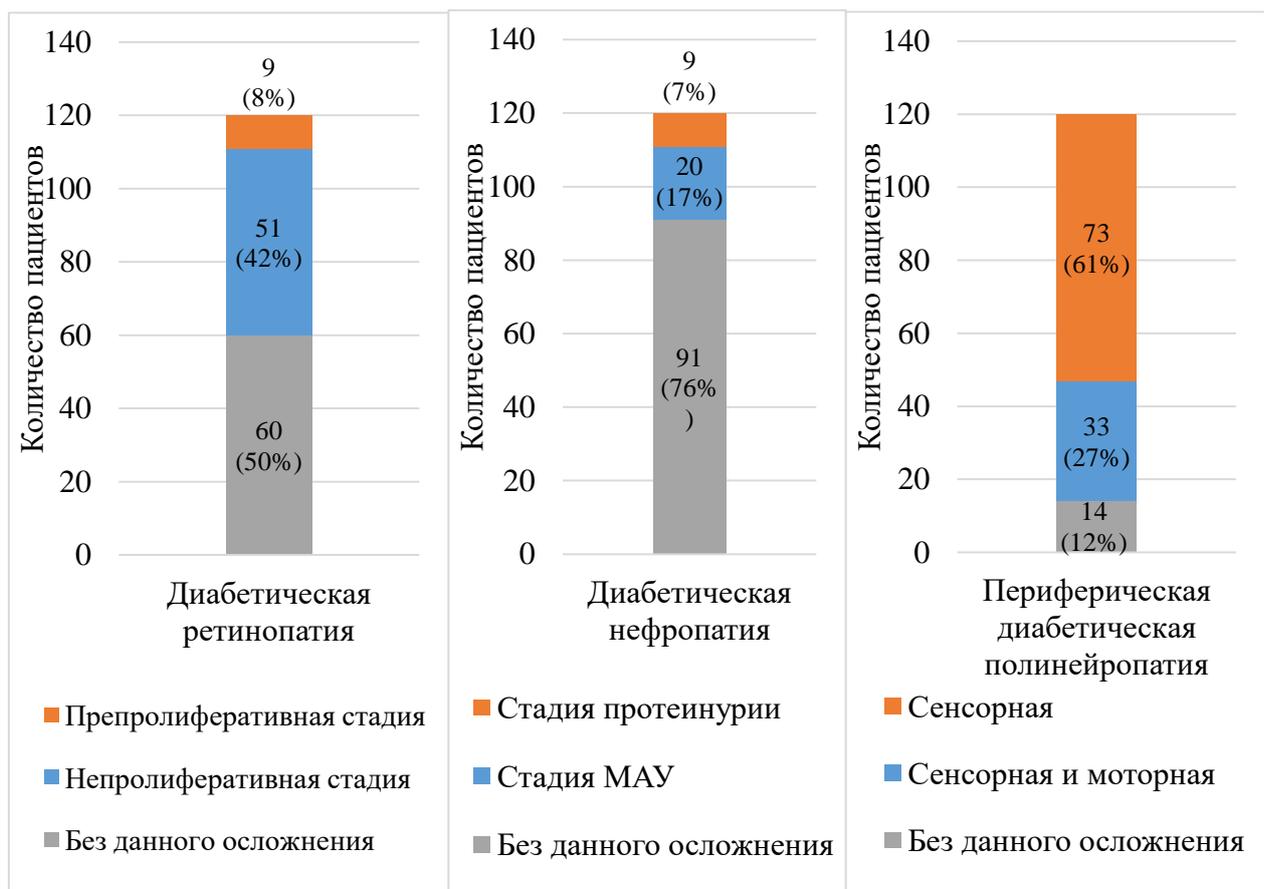


Рисунок 3.1.1. – Частота наличия диабетических осложнений исследуемой когорты пациентов

Участники исследования получали лечение аналогами инсулина: 59 пациентов использовали инсулин Аспарт (НовоРапид® ФлексПен®) – 22 человека в группе 1, 21 и 16 в группах 2 и 3 соответственно. Инсулин Лизпро (Хумалог® Шприц-ручки КвикПен™) использовали 57 детей – 18 пациентов в группе 1 и 2, 21 человек в группе 3. Данные инсулины использовались в помповом режиме в группе дистанционного мониторинга и в группе очного наблюдения. Инсулин Гларгин (Лантус® СолоСтар®) использовали 14 человек из группы базисно-болюсного режима, также из этой группы 6 человек использовали инсулин Детемир (Левемир® ФлексПен®), и 19 человек применяли инсулин Деглудек (Тресиба® ФлексТач®). Один пациент из группы 3 использовал инсулин Изофан (Протафан® НМ Пенфилл®) и два ребенка применяли Инсулин Глулизин (Апидра® СолоСтар®). Применения инсулинов по группам представлено на рисунках 3.1.2 и 3.1.3.

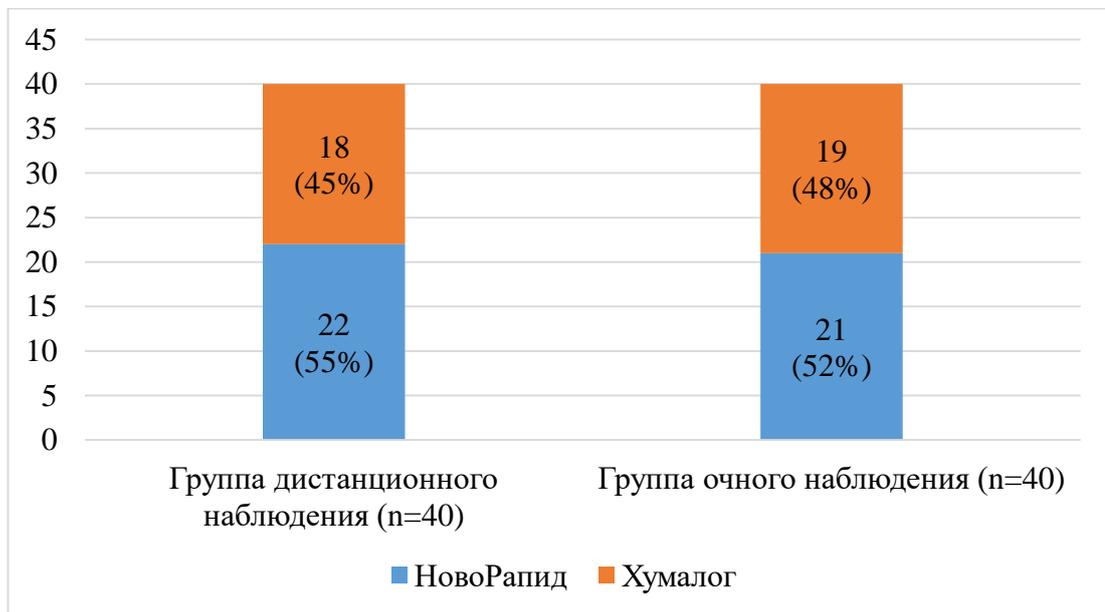


Рисунок 3.1.2 – Частота использования инсулинов в группах помповой инсулинотерапии

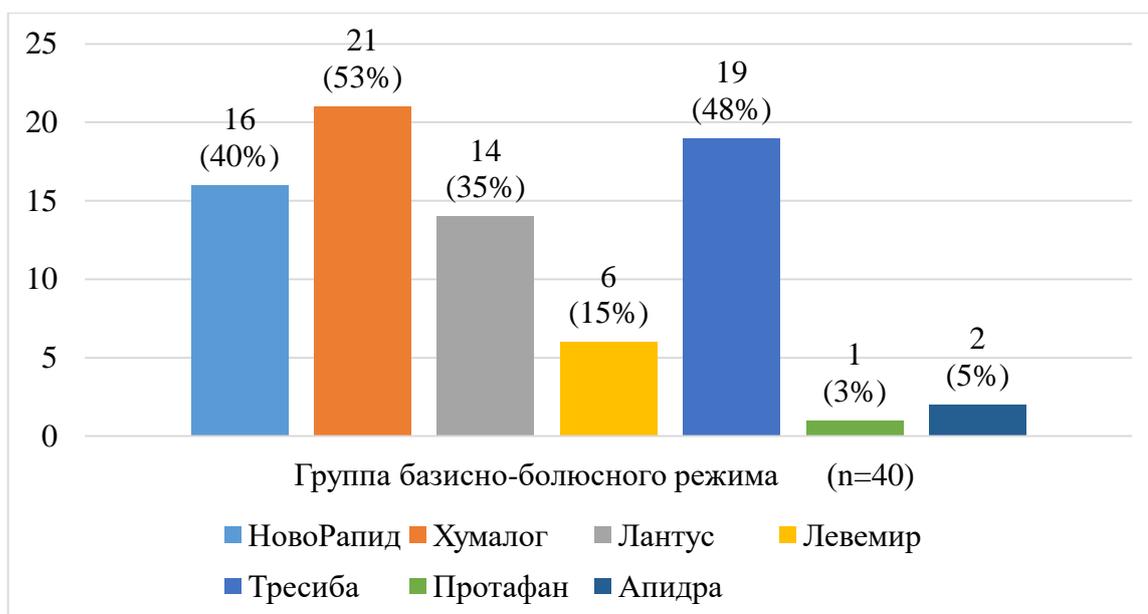


Рисунок 3.1.3 – Частота использования инсулинов в группе базисно-болюсного режима

Больные были сопоставимы по уровню HbA1c в начале протокола (таблица 3.1.1). Средний уровень HbA1c в группе дистанционного мониторинга составил 9,1%, в группе очного наблюдения – 9,5%, в группе базисно-болюсной терапии – 9,05%.

Таблица 3.1.1 - Уровень HbA1c в начале исследования

HbA1c, %	Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-3</sub>
HbA1c в начале исследования, %	9,1 [8,2; 9,7]	9,5 [8,7; 10,9]	9,05 [8,2; 10]	0,061	0,279	0,134

Примечание: \* – значимость различий между группами (U-критерий Манна–Уитни, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квантили.

Средний уровень гликемии во всех группах в начале исследования был выше целевых значений, что свидетельствует о хронической декомпенсации всех обследуемых. Не отмечалось различий между показателями гликемии натощак и гликемии перед сном. Средняя суточная доза инсулина у группы дистанционного

мониторинга составила 40 Ед/сут [26,9; 46,6], в группе очного наблюдения - 41,5 Ед/сут [26,6; 54,5], а в группе интенсифицированной терапии 37 Ед/сут [31,5; 39]. Больные контролировали уровень глюкозы в крови в начале исследования около 6 раз в сутки. Частота гипогликемий не имела достоверных различий в начале исследования, однако количество гипергликемий варьировала во всех группах. Уровень глюкозы крови выше, в пределах или ниже целевого диапазона оценивался индивидуально для каждого пациента с учетом параметра медианы целевого значения глюкозы, относительно которого уровень гликемии оценивали, как низкую, умеренную или высокую. По данным показателям пациенты также были сопоставимы на старте работы. Значения гликемии в начале исследования среди групп обследования представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2 - Показатели гликемии обследуемых групп в начале исследования

Параметры	Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-3</sub>
Гликемия натощак, ммоль/л	10,1 [9,5; 11,2]	10,3 [8,9;11,7]	10,7 [9,7;11,6]	2,942	1,014	0,338
Гликемия перед сном, ммоль/л	9,1 [7,7;10,3]	9,3 [8,1;11,6]	11,6 [10,7;12,6]	1,175	<b>0,001*</b>	0,100
Средний уровень гликемии, ммоль/л	8,48±1,89	9,8±1,71	8,95±1,4	<b>0,002*</b>	0,058	0,112
Частота определения гликемии в сут.	6 [4; 7]	4 [4; 5]	7 [6; 8]	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,003*</b>
Средняя суточная доза инсулина, Ед/сут	40 [26,9; 46,6]	41,5 [26,6; 54,5]	37 [31,5; 39]	0,896	0,139	0,053

## Продолжение таблицы 3.1.2

Параметры	Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-3</sub>
Частота гипогликемии, эпизодов в нед.	3 [1; 5]	5 [1; 6]	3 [2; 4]	1,165	0,551	0,848
Частота гипергликемии, эпизодов нед.	27 [17; 35,5]	35 [25; 43]	23 [22; 24]	<b>0,034*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
Время, когда гликемия находилась выше целевых значений, %	67,7 [43; 82]	68,1 [50; 87]	70,1 [50; 85]	0,136	0,059	0,066
Время, когда гликемия находилась в пределах целевых значений, % (time in range)	45,6 [33; 56]	42,7 [31; 58]	38,7 [28; 51]	0,685	<b>0,005*</b>	0,052
Время, когда гликемия находилась ниже целевых значений, %	10,3 [1; 15]	10,0 [1; 15]	11,5 [1; 16]	1,003	1,256	0,106

Примечание: \* – значимость различий между группами (U-критерий Манна–Уитни, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квантили.

При анализе данных в группе дистанционного мониторинга было выявлено достоверное различие в показателях гликемии натощак – в начале исследования гликемия натощак составила 10,1 ммоль/л [9,5; 11,2], в конце исследования – 8,2 ммоль/л [7,1; 9,1], ( $p \leq 0,001$ ). Показатель уровня глюкозы перед сном в первой группе уменьшился на 1,3 ммоль/л (9,1 ммоль/л [7,7; 10,3] на визите 1 и 7,8 ммоль/л [7,2; 8,1] на визите 12 при  $p \leq 0,001$ ). При этом средний уровень гликемической кривой так же имел тенденцию к снижению от первого визита к последнему и составил  $8,48 \pm 1,89$  ммоль/л и  $6,51 \pm 1,63$  ммоль/л соответственно при

$p=0,005$ . Отмечалась тенденция к уменьшению частоты определения уровня гликемии у пациентов данной группы к концу исследования. Так в начале исследования частота измерений в сутки составила 6 [4; 7], а в конце протокола - 5 [4; 6] при  $p=0,008$ . Средняя суточная доза инсулина (СДИ) на старте в группе удаленного наблюдения составляла 40 Ед/сут [26,9; 46,6], а на финише снизилась на 1,5 Ед/сут ( $p=0,732$ ), что не имело достоверной разницы. Частота гипогликемических состояний в данной группе в среднем уменьшилась до 1 раза [0; 3] в неделю, что значительно меньше, чем в начале исследования 3 [1;5] ( $p=0,006$ ). Тяжелых гипогликемий зарегистрировано не было. Частота эпизодов гипергликемии в группе дистанционного мониторинга имела достоверную динамику и составила 14 случаев в неделю [10; 18] ( $p\leq 0,001$ ). К концу исследования пациенты группы дистанционного мониторинга 54,8% времени находились выше целевого диапазона гликемии в сравнении с началом исследования при  $p\leq 0,001$ . Процент нахождения в целевом диапазоне гликемии возрос на 14,7%, что говорит о достижении компенсации заболевания в данной группе ( $p=0,026$ ). Показатель гликемии ниже целевого диапазона не имел достоверной разницы в динамике исследования.

Показатели гликемического контроля в группе дистанционного мониторинга представлены в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3 - Характеристика показателей гликемического контроля группы дистанционного наблюдения

Параметры	Визит 1	Визит 12	p
Гликемия натощак, ммоль/л	10,1 [9,5; 11,2]	8,2 [7,1; 9,1]	<b>0,001*</b>
Гликемия перед сном, ммоль/л	9,1 [7,7; 10,3]	7,8 [7,2; 8,1]	<b>0,001*</b>
Средний уровень гликемии, ммоль/л	8,48±1,89	6,51±1,63	<b>0,005*</b>

## Продолжение таблицы 3.1.3

Параметры	Начало исследования	Конец исследования	p
Частота определения гликемии в сут.	6 [4; 7]	5 [4; 6]	<b>0,008*</b>
Средняя суточная доза инсулина, Ед/сут	40 [26,9; 46,6]	38,5 [27; 47,3]	0,732
Частота гипогликемии, эпизодов в нед.	3 [1; 5]	1 [0; 3]	<b>0,006*</b>
Частота гипергликемии, эпизодов нед.	27 [17; 36]	14 [10; 18]	<b>0,001*</b>
Время, когда гликемия находилась выше целевых значений, %	67,7 [43; 82]	54,8 [33; 75]	<b>0,001*</b>
Время, когда гликемия находилась в пределах целевых значений, % (time in range)	45,6 [33; 56]	60,3 [45; 87]	<b>0,026*</b>
Время, когда гликемия находилась ниже целевых значений, %	10,3 [1; 15]	11,5 [1; 17]	0,520

Примечание: \* – значимость различий между группами (критерий Уилкоксона, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квантили.

При анализе данных в группе очного наблюдения уровень глюкозы натощак с 10,3 ммоль/л [8,9; 11,7] снизился до 9,9 ммоль/л [8,5; 10,5], при  $p=0,010$ . Показатель гликемии перед сном во второй группе на первом визите составили 9,3 ммоль/л [8,1; 11,6], однако в динамике значения гликемии не изменились - 9,3 ммоль/л [8,3; 10,6] при  $p=0,653$ , что не является значимым. При этом средний уровень гликемии так же, как и в группе дистанционного мониторинга имел тенденцию к снижению и составил  $8,25 \pm 2,43$  ммоль/л при  $p=0,050$ . Следует отметить, что СДИ в группе очного наблюдения в начале исследования составила 41,5 Ед/сут [26,6; 54,5], а в конце – 45,5 Ед/сут [28,9; 59] при  $p=0,003$ , что отражает повышение дозировки инсулина при отсутствии дистанционного контроля. Показатели частоты гипо- и гипергликемии не имели достоверных изменений. Отмечалось снижение процента времени гипергликемических событий к визиту 12 до 58,9 % [40; 82], и увеличения процента времени нахождения в целевых значениях до 56,8% [29; 65] при  $p=0,048$  и  $p=0,022$

соответственно. Процент времени гликемических событий ниже целевых значений гликемии не имел достоверных различий в течение проведения исследовательской работы.

Показатели гликемического контроля в группе очного наблюдения представлены в таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4 - Характеристика показателей гликемического контроля группы очного наблюдения

Параметры	Визит 1	Визит 12	p
Гликемия натощак, ммоль/л	10,3 [8,9; 11,7]	9,9 [8,5; 10,5]	<b>0,010*</b>
Гликемия перед сном, ммоль/л	9,3 [8,1; 11,6]	9,3 [8,3; 10,6]	0,653
Средний уровень гликемии, ммоль/л	9,8±1,71	8,25±2,43	<b>0,050*</b>
Частота определения гликемии в сут.	4 [4; 5]	4 [4; 5]	0,700
Средняя суточная доза инсулина, Ед/сут	41,5 [26,6; 54,5]	45,5 [28,9; 59]	<b>0,003*</b>
Частота гипогликемии, эпизодов в нед.	5 [1; 6]	3 [2; 5]	0,107
Частота гипергликемии, эпизодов нед.	35 [25; 43]	28 [23; 36]	0,062
Время, когда гликемия находилась выше целевых значений, %	68,2 [45; 86]	58,9 [40; 82]	<b>0,048*</b>
Время, когда гликемия находилась в пределах целевых значений, % (time in range)	44,3 [30; 69]	56,8 [29; 65]	<b>0,022*</b>
Время, когда гликемия находилась ниже целевых значений, %	11,0 [2; 16]	13,2 [2; 20]	0,106

Примечание: \* – значимость различий между группами (критерий Уилкоксона, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квантили.

Оценивая показатели гликемического контроля у группы базисно-болюсного режима инсулинотерапии, не было выявлено изменений в показателях гликемии натощак и гликемии перед сном. Отмечалось незначительное увеличение среднего уровня гликемии на 0,54 ммоль/л ( $p=0,042$ ). При этом выявлено увеличение СДИ на 2 Ед/сут ( $p<0,001$ ). Частота контроля уровня глюкозы в крови с 7 [6; 8] раз в сутки увеличилось до 9 [8; 10] раз в сутки при  $p<0,001$ . Показатели частоты гипо- и гипергликемии не имели изменений в течение исследования. Показатель времени гликемии выше целевого диапазона имел тенденцию к снижению с 70,1% до 52,8% к концу исследования ( $p<0,001$ ), что говорит об уменьшении гипергликемических явлений у пациентов. При этом отмечалось увеличение показателя «time in range» от 38,7% до 50% при уровне значимости  $p=0,020$ , что говорит о достижении целевых значений к концу исследования. В группе базисно-болюсного режима также отмечалось незначительное снижение показателя времени гликемии ниже целевого диапазона до 10,6% при  $p=0,512$ , что говорит об уменьшении гипогликемических событий у пациентов. Данные отображены в таблице 3.1.5

Таблица 3.1.5 - Характеристика показателей гликемического контроля группы базисно-болюсной терапии

Параметры	Визит 1	Визит 12	p
Гликемия натощак, ммоль/л	10,7 [9,7; 11,6]	10,7 [10; 11,8]	0,310
Гликемия перед сном, ммоль/л	11,6 [10,7; 12,6]	11,6 [10,7; 12,6]	0,372
Средний уровень гликемии, ммоль/л	8,95±1,4	9,49±1,79	<b>0,042*</b>
Частота определения гликемии в сут.	7 [6; 8]	9 [8; 10]	<b>0,001*</b>

## Продолжение таблицы 3.1.5

Параметры	Начало исследования	Конец исследования	p
Средняя суточная доза инсулина, Ед/сут	37 [31,5; 39]	39 [35; 41,5]	<b>0,001*</b>
Частота гипогликемии, эпизодов в нед.	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,706
Частота гипергликемии, эпизодов нед.	23 [22; 24]	24 [22; 25]	0,079
Время, когда гликемия находилась выше целевых значений, %	70,1 [50; 85]	52,8 [44; 79]	<b>0,001*</b>
Время, когда гликемия находилась в пределах целевых значений, % (time in range)	38,7 [28; 51]	50 [32; 75]	<b>0,020*</b>
Время, когда гликемия находилась ниже целевых значений, %	11,5 [1; 16]	10,6 [1; 14]	0,512

Примечание: \* – значимость различий между группами (критерий Уилкоксона, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квантили.

При сравнении показателей гликемического контроля трех групп отмечалось достоверное изменение гликемии натощак - 8,2 ммоль/л [7,1; 9,1], 9,9 ммоль/л [8,5; 10,5] и 10,7 ммоль/л [10; 11,8] в группе 1, 2 и 3 соответственно при уровне значимости  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,003$ , и  $p_{1-3} < 0,001$ . Показатель гликемии перед сном на последнем визите наиболее значимо снизился у пациентов на дистанционном наблюдении до 7,8 ммоль/л [7,2; 8,1] в сравнении с больными очного наблюдения - 9,3 ммоль/л [8,3; 10,6], и детей на базисно-болюсном режиме - 11,6 ммоль/л [10,7; 12,6] ( $p < 0,001$  у всех обследуемых). Наиболее выражено средний уровень глюкозы в крови снизился в группе дистанционного мониторинга до  $6,51 \pm 1,63$  ммоль/л, во второй группе данный показатель составил  $8,25 \pm 2,43$  ммоль/л, в группе 3 -  $9,49 \pm 1,79$  ммоль/л при  $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,011$  и  $p_{1-3} = 2,298$  соответственно. Частые измерения уровня глюкозы в крови были отмечены у детей и подростков на интенсифицированной терапии – до 9 [8; 10]

раз в день, в группе 1 и 2 частота измерений составила 5 [4; 6] и 4 [4; 5] раз в день соответственно ( $p_{1-2}=0,087$ ,  $p_{2-3}<0,001$  и  $p_{1-3}<0,001$ ). Не было выявлено достоверного отличия в дозировках инсулина в конце исследования, однако наиболее высокие дозировки отмечались у пациентов на очном наблюдении в сравнении с другими детьми. Низкая частота гипогликемий легкой степени отмечалась среди участников на дистанционном наблюдении и достигла 1 [0; 3] эпизода в неделю, у других обследованных гипогликемия в среднем случалась 3 раза в неделю ( $p_{1-2}=0,002$ ,  $p_{2-3}=2,544$  и  $p_{1-3}<0,001$ ). Гипергликемические явления значительно снизились у детей на помповой инсулинотерапии (14 [10; 18] эпизодов нед. в группе 1 и 28 [23; 36] эпизодов в нед. в группе 2,  $p_{1-2}<0,001$ ), однако при базально-болюсном режиме терапии не имели достоверных изменений в течение исследования – 24 [22; 25] эпизодов в нед. при  $p_{2-3}=0,008$  и  $p_{1-3}<0,001$ . Больше количество пациентов достигло целевых значений при дистанционном мониторинге, что отражает показатель гликемии в пределах целевого диапазона - 60,3% [45; 87]. Однако, снижение показателя времени гликемии выше целевых значений отмечалось в группе базисно-болюсной терапии до 52,8% [44; 79] в сравнении с другими группами. Показатель времени гликемии ниже целевых значений не имел значимого различия ни в одной из групп. Результаты представлены в таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6 – Сравнительная характеристика конечных показателей гликемического контроля обследуемых групп

Параметры	Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$
Гликемия натощак, ммоль/л	8,2 [7,1; 9,1]	9,9 [8,5; 10,5]	10,7 [10; 11,8]	<b>0,001*</b>	<b>0,003*</b>	<b>0,001*</b>
Гликемия перед сном, ммоль/л	7,8 [7,2; 8,1]	9,3 [8,3; 10,6]	11,6 [10,7; 12,6]	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>

## Продолжение таблицы 3.1.6

Параметры	Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-3</sub>
Средний уровень гликемии, ммоль/л	6,51±1,63	8,25±2,43	9,49±1,79	<b>0,001*</b>	<b>0,011*</b>	2,298
Частота определения гликемии в сут.	5 [4; 6]	4 [4; 5]	9 [8; 10]	0,087	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
Средняя суточная доза инсулина, Ед/сут	38,5 [27; 47,3]	45,5 [28,9; 59]	39 [35; 41,5]	0,271	0,160	2,610
Частота гипогликемии, эпизодов в нед.	1 [0; 3]	3 [2; 5]	3 [2; 4]	<b>0,002*</b>	2,544	<b>0,001*</b>
Частота гипергликемии, эпизодов нед.	14 [10; 18]	28 [23; 36]	24 [22; 25]	<b>0,001*</b>	<b>0,008*</b>	<b>0,001*</b>
Время когда гликемия находилась выше целевого диапазона, %	54,8 [33; 75]	58,9 [40; 82]	52,8 [44; 79]	0,127	0,069	<b>0,002*</b>
Время когда гликемия находилась в пределах целевого диапазона (time in range, TIR), %	60,3 [45; 87]	56,8 [29; 65]	50 [32; 75]	<b>0,040*</b>	0,087	<b>0,001*</b>
Время когда гликемия находилась ниже целевого диапазона, %	11,5 [1; 17]	13,2 [2; 20]	10,6 [1; 14]	1,805	0,863	0,052

Примечание: \* – значимость различий между группами (U-критерий Манна–Уитни, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квантили.

Наиболее важным являлся показатель HbA1c и его изменение в течение исследования.

HbA1c к середине исследования в группе дистанционного мониторинга снизился на 1% ( $p<0,001$ ), а уже к концу исследования снизился на 1,6% ( $p<0,001$ ). У пациентов на очном наблюдении HbA1c также имел тенденцию к снижению – к середине научной работы составил 9,2 [8,2; 9,9] %, а на визите 12 снизился на 0,6% и достиг 8,9 [8; 9,8] % ( $p=0,028$ ). Уровень HbA1c у детей на базисно-болюсной терапии к середине исследования снизился незначительно ( $p=0,546$ ), а затем имел тенденцию к повышению на 0,4% и достиг 9,4 % [8,5; 10,2] ( $p=0,005$ ). Данные сравнительного анализа показателей HbA1c представлены в таблице 3.1.7 и на рисунке 3.1.4.

Таблица 3.1.7. - Динамика уровня HbA1c

HbA1c, %	Начало исследования Визит 1	Медиана Визит 7	Конец исследования Визит 12	$p_{в1-в7}$	$p_{в7-в12}$	$p_{в1-в12}$
Группа дистанционного наблюдения (n=40)	9,1 [8,2; 9,7]	8,1 [7,9; 8,9]	7,5 [6,5; 8]	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
Группа традиционного наблюдения (n=40)	9,5 [8,7; 10,9]	9,2 [8,2; 9,9]	8,9 [8; 9,8]	<b>0,001*</b>	<b>0,028*</b>	<b>0,001*</b>
Группа базисно-болюсного режима (n=40)	9,05 [8,2; 10]	9 [8,3; 9,9]	9,4 [8,5; 10,2]	0,546	<b>0,001*</b>	<b>0,005*</b>
$p_{1-2}$	0,106	<b>0,006*</b>	<b>0,001*</b>			
$p_{2-3}$	0,260	2,988	0,198			
$p_{1-3}$	1,681	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>			

Примечание: \* – значимость различий между группами (критерий Уилкоксона, U-критерий Манна–Уитни, различия значимы при  $p<0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили.

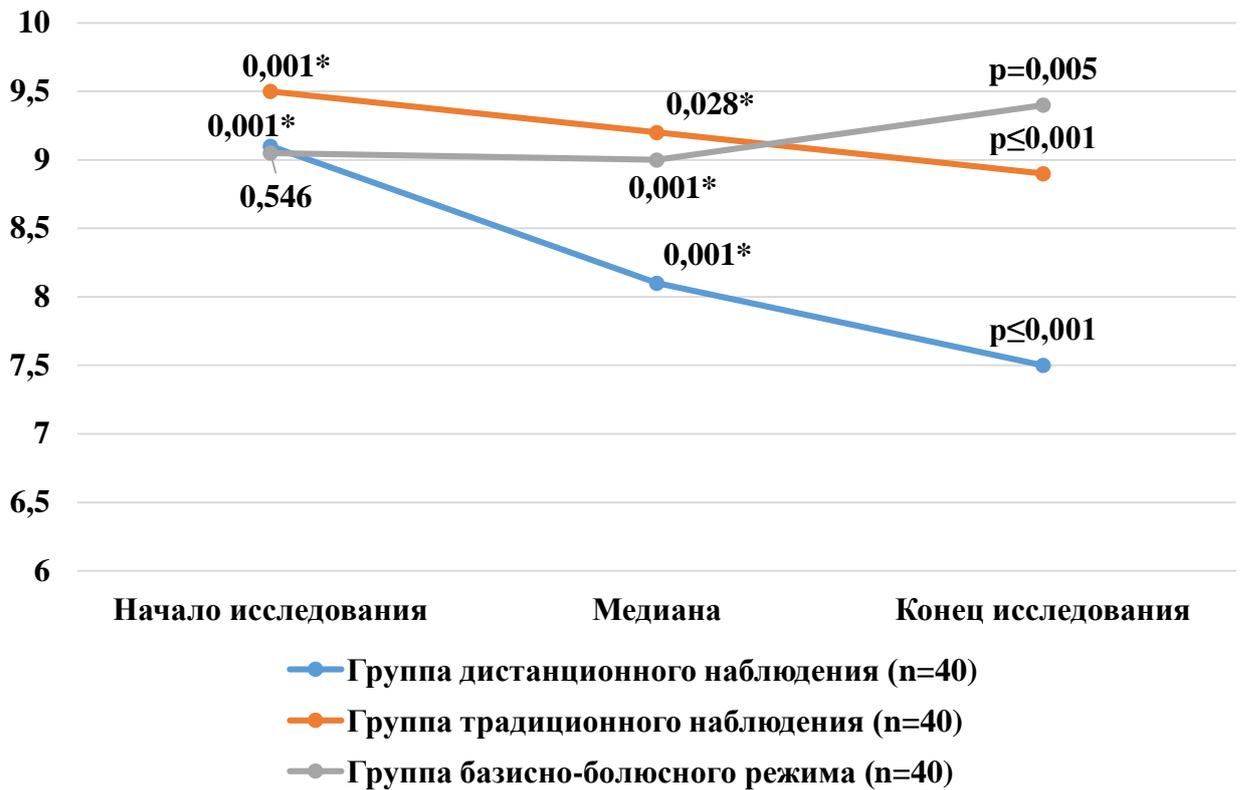


Рисунок 3.1.4 – Динамика HbA1c

Таким образом, показатели гликемического контроля наиболее значительно улучшились в группе дистанционного наблюдения в сравнении с группами очного наблюдения и базисно-болюсного режима терапии. Снижение гликемии натощак в данной группе, как одного из основных критериев достижения компенсации заболевания, на 1,9 ммоль/л свидетельствует о положительной динамике течения СД. При этом в группе очного наблюдения гликемия натощак снизилась на 0,4 ммоль/л, а в группе базисно-болюсной терапии не изменилась.

Средний уровень гликемии также в группе дистанционного наблюдения имел значимое снижение на 1,97 ммоль/л к концу исследования, в группе 2 на 1,55 ммоль/л, а в группе интенсифицированной терапии увеличился на 0,54 ммоль/л. Данные результаты отражают достижение компенсации в группе 1 благодаря технологиям непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) в сравнении с другими группами, наблюдавшихся в рутинной практике врача-специалиста. Стоит отметить, что при этом технологии НМГ с дистанционным контролем

показывают более лучший результат достижения компенсации заболевания, о чем свидетельствует сравнение показателей первой и второй группы пациентов.

Улучшение показателя HbA1c как золотого стандарта качества контроля сахарного диабета 1 типа (СД 1 типа) свидетельствует об эффективности дистанционного наблюдения.

### **3.2. Индексы вариабельности гликемии в оценке углеводного обмена у больных с сахарным диабетом**

Больные в ходе исследования отправляли данные своих отчетов об уровне глюкозы крови, полученных благодаря различным устройствам НМГ и специализированного программного обеспечения. В начале и в конце исследования с помощью калькулятора EasyGV рассчитывались индексы вариабельности гликемии (ИБГ), которые были выбраны в качестве независимых параметров прогнозирования уровня HbA1c: стандартное отклонение (SD), индекс длительного повышения гликемии (CONGA), индекс лабильности гликемии (LI), индексы риска гипо- гипергликемии (LBGI, HBGI), среднее значение общего риска (ADRR), средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), качество контроля гликемии (Mvalue), скорость изменения гликемии (MAG).

Пациенты были сопоставимы по индексу стандартного отклонения (SD, ммоль/л), который в группе 1 составил 2,57 [1,57; 3,38], в группе 2 - 2,75 [2,1; 3,58], в группе 3 - 2,65 [2,12; 3,29] при уровне значимости  $p_{1-2}=0,367$ ,  $p_{2-3}=0,378$  и  $p_{1-3}=0,820$  соответственно. Индекс длительного повышения гликемии (CONGA, ммоль/л) на старте исследования, характеризующий внутрисуточные колебания глюкозы у пациента, составлял в среднем 9,7 ммоль/л и был сопоставим во всех трех группах ( $p_{1-2}=0,062$ ,  $p_{2-3}=0,577$  и  $p_{1-3}=0,204$ ). Индексы риска гипо- и

гипергликемии не во всех случаях были сопоставимы для сравнения, однако среднего значения общего риска (ADRR) составлял примерно 26,5 во всех группах ( $p_{1-2}=0,115$ ,  $p_{2-3}=0,168$  и  $p_{1-3}=0,199$ ). Показатель качества контроля (Mvalue, ммоль/л) заболевания был сопоставим во всех трех группах обследуемых и составил примерно 3,8 ммоль/л.

Более подробная характеристика ИВГ в начале исследования в каждой группе приведена в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 - Характеристика индексов вариабельности гликемии у пациентов в начале исследования

Индексы вариабельности гликемии	Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-3</sub>
Стандартное отклонение (SD), ммоль/л	2,57 [1,57; 3,38]	2,75 [2,1; 3,58]	2,65 [2,12; 3,29]	0,367	0,378	0,820
Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л	9,19 [8,21; 10,75]	10,21 [9,32; 11,63]	9,72 [8,94; 11,9]	0,062	0,577	0,204
Индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л) <sup>2</sup> /час	6,37 [4,92; 10,72]	9,37 [7,24; 14,28]	10,34 [9,21; 12,03]	<b>0,001*</b>	0,294	<b>0,001*</b>
Индекс риска гипогликемии (LBGI)	5,88 [3,56; 8,05]	7,33 [6,12; 9,33]	3,41 [2,45; 5,08]	<b>0,004*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
Индекс риска гипергликемии (HBGI)	12,17 [8,88; 14,7]	11,24 [8,94; 14,28]	17,75 [12,45; 20,15]	0,476	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>

Продолжение таблицы 3.2.1

Индексы вариабельности гликемии	Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно- болюсного режима (n=40)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-3</sub>
Среднее значение общего риска (ADRR)	28,38 [15,96; 36,95]	24,76 [19,76; 48,84]	26,26 [18,37; 31,23]	0,115	0,168	0,199
Оценка межсуточной вариабельности гликемии (MODD), ммоль/л	3,97 [3,25; 5,52]	5,08 [3,59; 6,59]	6,47 [4,5; 8,55]	0,108	0,061	<b>0,001*</b>
Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л	5,12 [4,66; 7,15]	7,32 [6,36; 8,26]	7,81 [6,24; 9,14]	<b>0,001*</b>	0,366	<b>0,001*</b>
Качество контроля (Mvalue), ммоль/л	14,2 [4,54; 12,79]	15,02 [9,88; 22,28]	13,52 [10,79; 17,97]	0,071	0,501	0,072
Скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/час	3,36 [1,5; 2,75]	3,55 [2,12; 4,85]	4,3 [2,53; 5,8]	<b>0,002*</b>	0,075	<b>0,001*</b>

Примечание: \* – значимость различий между группами (U-критерий Манна–Уитни, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили.

В отчетах НМГ у пациентов группы 1 в конце исследования было отмечено достоверное снижение всех показателей вариабельности гликемии (ВГ): индекс стандартного отклонения (SD), который в начале исследования составил 2,57 ммоль/л [1,57; 3,38], в конце составил 2,08 ммоль/л [1,07; 2,59] ( $p \leq 0,001$ ). Индекс длительного повышения гликемии (CONGA) имел тенденцию к снижению до 6,16 ммоль/л [5,62; 6,96],  $p \leq 0,001$ . Индекс лабильности гликемии (LI), как

предиктор гипогликемии, снизился на 1,47 (ммоль/л)<sup>2</sup>/час ( $p \leq 0,001$ ), что свидетельствует о снижении риска развития гипогликемических явлений у пациентов у этой группы. Значительное снижение показал индекс среднего общего риска (ADRR) с 28,38 [15,96; 36,95] до 19,97 [13,34; 27,02] ( $p \leq 0,001$ ) в 1,5 раза, что отражает уменьшение риска возникновения микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД 1 типа на дистанционном мониторинге. Показатель Mvalue, характеризующий качество контроля заболевания на визите 1 составил 14,2 [4,54; 12,79] ммоль/л, а на визите 3 - 6,7 [3,23; 10,02] ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Основная характеристика показателей ВГ группы дистанционного мониторинга представлены в таблице 3.2.2.

Таблица 3.2.2 – Характеристика индексов variability гликемии группы дистанционного наблюдения

Индексы variability гликемии	Визит 1	Визит 12	p
Стандартное отклонение (SD), ммоль/л	2,57 [1,57; 3,38]	2,08 [1,07; 2,59]	<b>0,001*</b>
Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л	9,19 [8,21; 10,75]	6,16 [5,62; 6,96]	<b>0,001*</b>
Индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л) <sup>2</sup> /час	6,37 [4,92; 10,72]	4,9 [3,3; 7,99]	<b>0,001*</b>
Индекс риска гипогликемии (LBGI)	5,88 [3,56; 8,05]	4,3 [2,99; 5,87]	<b>0,001*</b>
Индекс риска гипергликемии (HBGI)	12,17 [8,88; 14,7]	5,46 [3,04; 8,03]	<b>0,001*</b>
Среднее значение общего риска (ADRR)	28,38 [15,96; 36,95]	19,97 [13,34; 27,02]	<b>0,001*</b>
Оценка межсуточной variability гликемии (MODD), ммоль/л	3,97 [3,25; 5,52]	3,03 [2,21; 4,13]	<b>0,001*</b>
Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л	5,12 [4,66; 7,15]	4,76 [4,03; 6,32]	<b>0,001*</b>

## Продолжение таблицы 3.2.2

Индексы variability гликемии	Визит 1	Визит 12	p
Качество контроля (Mvalue), ммоль/л	14,2 [4,54; 12,79]	6,7 [3,23; 10,02]	<b>0,001*</b>
Скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/час	3,36 [1,5; 2,75]	1,64 [1,14; 2,05]	<b>0,001*</b>

Примечание: \* – значимость различий между группами (критерий Уилкоксона, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квантили

В группе 2 показатель стандартного отклонения (SD) снизился незначительно: 2,75 ммоль/л [2,1; 3,58] и 2,37 ммоль/л [1,68; 3,28] ( $p \leq 0,001$ ) в начале и в конце наблюдения соответственно. Индекс CONGA имел достоверную тенденцию к уменьшению и на последнем визите составил 8,32 ммоль/л [7,51; 9,17] при  $p \leq 0,001$ . Индекс LI на старте протокола 9,37 (ммоль/л)<sup>2</sup>/час [7,24; 14,28], а на финише уменьшился до 8,32 [6,85; 11,64] (ммоль/л)<sup>2</sup>/час ( $p \leq 0,001$ ), что говорит о снижении риска возникновения гипогликемии, однако показатель риска развития гипогликемий (LBGI), как отдельно взятый индекс, не имел достоверной разницы в течение проведения исследования ( $p = 0,072$ ). Индекс среднего общего риска (ADRR) в данной группе уменьшился незначительно - 23,2 [16,32; 35,82], ( $p \leq 0,001$ ), в сравнении с дистанционной моделью наблюдения. Значимую динамику имел индекс оценки межсуточной ВГ (MODD, ммоль/л) на 1,23 ммоль/л в сравнении с группой дистанционного мониторинга, в которой было отмечено уменьшение данного индекса на 0,94 ммоль/л (Таблица 3.2.3).

Таблица 3.2.3 - Характеристика индексов variability гликемии в группе очного наблюдения

Показатели variability гликемии	Визит 1	Визит 12	p
Стандартное отклонение (SD), ммоль/л	2,75 [2,1; 3,58]	2,37 [1,68; 3,28]	<b>0,001*</b>
Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л	10,21 [9,32; 11,63]	8,32 [7,51; 9,17]	<b>0,001*</b>
Индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л) <sup>2</sup> /час	9,37 [7,24; 14,28]	8,32 [6,85; 11,64]	<b>0,001*</b>
Индекс риска гипогликемии (LBGI)	7,33 [6,12; 9,33]	7,2 [6,42; 7,85]	0,072
Индекс риска гипергликемии (HBGI)	11,24 [8,94; 14,28]	8,34 [6,56; 10,32]	<b>0,001*</b>
Среднее значение общего риска (ADRR)	24,76 [19,76; 48,84]	23,2 [16,32; 35,82]	<b>0,001*</b>
Оценка межсуточной variability гликемии (MODD), ммоль/л	5,08 [3,59; 6,59]	3,85 [2,91; 5,58]	<b>0,001*</b>
Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л	7,32 [6,36; 8,26]	6,17 [5,54; 7,03]	<b>0,001*</b>
Качество контроля (Mvalue), ммоль/л	15,02 [9,88; 22,28]	11,2 [6,35; 16,53]	<b>0,001*</b>
Скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/час	3,55 [2,12; 4,85]	2,36 [1,37; 4,28]	<b>0,011*</b>

Примечание: \* – значимость различий между группами (критерий Уилкоксона, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квантили

Большая часть показателей ВГ в группе пациентов, получающих базисно-болюсную терапию, имели тенденцию к увеличению индексов к концу исследования. Показатель стандартного отклонения уменьшился незначительно - 2,51 ммоль/л [2,06; 3,11], и не имел достоверной разницы  $p = 0,226$ . Выявлено увеличение индекса LI с 10,34 (ммоль/л)<sup>2</sup>/час [9,21; 12,03] до 12,47 (ммоль/л)<sup>2</sup>/час [10,85; 13,7] ( $p \leq 0,001$ ). Отмечалось резкое увеличение индекса среднего общего риска (ADRR) с 26,26 [18,37; 31,23] до 39,68 [30,79; 44,26] ( $p \leq 0,001$ ) в 1,5 раза, что свидетельствует о высоком риске возникновения микроангиопатий вследствие СД. Индекс MAGE (средняя амплитуда колебаний гликемии,

ммоль/л), оценивающий постпрандиальные колебания глюкозы крови, также имел тенденцию к увеличению и в конце протокола составил 9,98 [7,9; 11,02] ммоль/л ( $p \leq 0,001$ ). Показатель качества контроля (Mvalue) на визите 1 в данной группе составлял 13,52 ммоль/л [10,79; 17,97], а на визите 12 - 16,13 ммоль/л [13,84; 19,79] ( $p \leq 0,001$ ), что говорит о потере контроля гликемии у пациентов на стандартной терапии СД. При этом, следует отметить незначительное увеличение индекса скорости изменения гликемии (MAG), который является предиктором летальных событий (тяжелые гипогликемии, кетоацидотические комы) с 4,3 ммоль/л/час [2,53; 5,8] до 4,48 ммоль/л/час [3,1; 5,57], что свидетельствует о возможности развития жизнеугрожающих состояний у данной когорты пациентов ( $p=0,048$ ) (Таблица 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Характеристика индексов variability гликемии группы, получающих инсулинотерапию в базисно-болюсном режиме

Показатели variability гликемии	Визит 1	Визит 12	p
Стандартное отклонение (SD), ммоль/л	2,65 [2,12; 3,29]	2,51 [2,06; 3,11]	0,226
Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л	9,72 [8,94; 11,9]	10,54 [9; 12,5]	0,093
Индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л) <sup>2</sup> /час	10,34 [9,21; 12,03]	12,47 [10,85; 13,7]	<b>0,001*</b>
Индекс риска гипогликемии (LBGI)	3,41 [2,45; 5,08]	3,81 [2,97; 5,43]	0,270
Индекс риска гипергликемии (HBGI)	17,75 [12,45; 20,15]	18,52 [15,54; 22,33]	0,420
Среднее значение общего риска (ADRR)	26,26 [18,37; 31,23]	39,68 [30,79; 44,26]	<b>0,001*</b>
Оценка межсуточной variability гликемии (MODD), ммоль/л	6,47 [4,5; 8,55]	7,74 [6,26; 9,36]	<b>0,001*</b>

*Продолжение таблицы 3.2.4*

Показатели вариабельности гликемии	Визит 1	Визит 12	p
Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л	7,81 [6,24; 9,14]	9,98 [7,9; 11,02]	<b>0,001*</b>
Качество контроля (Mvalue), ммоль/л	13,52 [10,79; 17,97]	16,13 [13,84; 19,79]	<b>0,001*</b>
Скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/час	4,3 [2,53; 5,8]	4,48 [3,1; 5,57]	<b>0,048*</b>

Примечание: \* – значимость различий между группами (критерий Уилкоксона, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квантили

При проведении сравнительного анализа данных во всех трех группах было выявлено достоверное различие некоторых показателей ВГ в течение исследования. Показатель SD в группе базисно-болюсной терапии составил 2,51 ммоль/л [2,06; 3,11] в сравнении с группой дистанционного наблюдения 2,08 ммоль/л [1,07; 2,59] ( $p=0,006$ ), что показывает значимые колебания уровня глюкозы у пациентов с СД 1 типа. Отмечается достоверная разница индекса длительного повышения гликемии (CONGA) между группами - 6,16 ммоль/л [5,62; 6,96], 8,32 ммоль/л [7,51; 9,17] и 10,54 [9; 12,5] ммоль/л в группе 1, 2 и 3 соответственно ( $p \leq 0,001$ ). Индекс LI в 2,5 раза был выше в группе интенсифицированной терапии ( $12,47 \text{ (ммоль/л)}^2/\text{час}$  [10,85; 13,7]), чем в группе дистанционного мониторинга ( $4,9 \text{ (ммоль/л)}^2/\text{час}$  [3,3; 7,99]), а в группе очного наблюдения составил  $8,32 \text{ (ммоль/л)}^2/\text{час}$  [6,85; 11,64] при уровне значимости  $p \leq 0,001$  у всех обследованных. Значительная разница выявлена при сравнении индекса ADRR в группе дистанционного мониторинга 19,97 [13,34; 27,02] и группы очного наблюдения 23,2 [16,32; 35,82] в сравнении с группой 3 - 39,68 [30,79; 44,26] (в обоих случаях  $p \leq 0,001$ ) –увеличение риска возникновения микро- и макрососудистых событий почти в 2 раза выше у больных, получающих базисно-болюсную инсулинотерапию в отличие от обследованных на помповой инсулинотерапии с использованием НМГ. Аналогичная ситуация выявлена с

индексом риска гипергликемии (HBGI), который в группе 3 составил 18,52 [15,54; 22,33], в группе 2 - 8,34 [6,56; 10,32], а в группе 1 - 5,46 [3,04; 8,03], что меньше в 3,5 раза, чем в группе 3 ( $p \leq 0,001$  во всех группах). Однако, индекс риска гипогликемий (LBGI) наиболее высоким был в группе очного наблюдения и составил - 7,2 [6,42; 7,85], что возможно обусловлено высокой средней суточной дозой инсулина в данной группе (45,5Ед/сут). Противоречивые результаты получены с индексом Mvalue, который отражает качество контроля. В группе дистанционного мониторинга данный индекс составил 6,7 ммоль/л [3,23; 10,02], в группе очного наблюдения - 11,2 ммоль/л [6,35; 16,53], а в группе базисно-болюсного режима - 16,13 ммоль/л [13,84; 19,79] ( $p_{1-2}=0,002$ ,  $p_{2-3}=0,003$  и  $p_{1-3} \leq 0,001$ ), что возможно обусловлено более частым контролем уровня глюкозы крови при использовании домашнего глюкометра в группе 3. Тенденция с увеличением индекса MAG была выявлена в группе базисно-болюсного режима, где он составил - 4,48 ммоль/л/час [3,1; 5,57], что ассоциировано с высокой скоростью изменения уровня глюкозы крови и может привести к летальному исходу. Подробные данные ИВГ приведены в таблице 3.2.5.

Таблица 3.2.5 – Сравнительная характеристика индексов вариабельности гликемии во всех группах на последнем визите исследования

Индексы вариабельности гликемии	Группа дистанционного мониторинга (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$
Стандартное отклонение (SD), ммоль/л	2,08 [1,07; 2,59]	2,37 [1,68; 3,28]	2,51 [2,06; 3,11]	<b>0,019*</b>	0,686	<b>0,006*</b>
Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л	6,16 [5,62; 6,96]	8,32 [7,51; 9,17]	10,54 [9; 12,5]	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>

## Продолжение таблицы 3.2.5

Индексы вариабельности гликемии	Группа дистанционног о мониторинга (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно- болюсного режима (n=40)	p1-2	p2-3	p1-3
Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л	6,16 [5,62; 6,96]	8,32 [7,51; 9,17]	10,54 [9; 12,5]	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
Индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л) <sup>2</sup> /час	4,9 [3,3; 7,99]	8,32 [6,85; 11,64]	12,47 [10,85; 13,7]	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
Индекс риска гипогликемии (LBGI)	4,3 [2,99; 5,87]	7,2 [6,42; 7,85]	3,81 [2,97; 5,43]	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	0,498
Индекс риска гипергликемии (HBGI)	5,46 [3,04; 8,03]	8,34 [6,56; 10,32]	18,52 [15,54; 22,33]	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
Среднее значение общего риска (ADRR)	19,97 [13,34; 27,02]	23,2 [16,32; 35,82]	39,68 [30,79; 44,26]	0,077	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
Оценка межсуточной вариабельности гликемии (MODD), ммоль/л	3,03 [2,21; 4,13]	3,85 [2,91; 5,58]	7,74 [6,26; 9,36]	<b>0,020*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л	4,76 [4,03; 6,32]	6,17 [5,54; 7,03]	9,98 [7,9; 11,02]	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
Качество контроля (Mvalue), ммоль/л	6,7 [3,23; 10,02]	11,2 [6,35; 16,53]	16,13 [13,84; 19,79]	<b>0,002*</b>	<b>0,003*</b>	<b>0,001*</b>
Скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/час	1,64 [1,14; 2,05]	2,36 [1,37; 4,28]	4,48 [3,1; 5,57]	<b>0,003*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>

Примечание: \* – значимость различий между группами (U-критерий Манна–Уитни, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квантили

### 3.3 Нейросетевые модели прогнозирования компенсации углеводного обмена

Для выявления взаимосвязи между ИВГ и уровнем компенсации СД на основе HbA1c был выбран метод построения нейросетевых моделей с одним или несколькими скрытыми слоями, которые позволяют описывать сложные нелинейные взаимосвязи.

Предварительная обработка данных сводилась к нормированию исходных значений переменных путем приведения к единой шкале в диапазоне от 0 до 1, для исключения влияния абсолютных значений переменных на их весовые коэффициенты при расчете классифицирующих функций. При выполнении факторного анализа переменные были центрованы (приведены к диапазону от -1 до 1) для исключения влияния разницы средних значений. Определение степени компенсации по уровню HbA1c производилось с помощью стандартного подхода на основе линейного дискриминантного анализа. У всех пациентов, вошедших в выборку, врачами-эндокринологами была оценена степень компенсации заболевания согласно алгоритму специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2019 год): компенсация, субкомпенсация и декомпенсация. Автоматическая классификация была проведена при помощи линейного дискриминантного анализа. В качестве независимой переменной была выбрана концентрация HbA1c, а степень компенсации была использована как группирующая переменная.

Проверка на тестовой выборке показала, что точность классификации не превышает 75% на первом визите и 68% на последнем визите исследования, означая, что использование для определения степени компенсации СД только концентрации HbA1c у 25% пациентов в начале исследования и 32% в конце не позволяет точно определить степень компенсации заболевания. Добавление ИВГ в линейную дискриминантную модель не приводило к повышению точности

классификации, что характеризуется большим весовым коэффициентом концентрации HbA1c, в результате чего, этот показатель высоко коррелирован с экспертной классификацией степени компенсации заболевания.

Для определения вклада измеряемых показателей в общую дисперсию выборки был проведен факторный анализ, который позволил выявить два фактора (Фактор 1 и Фактор 2), определяющих более 97% дисперсии выборки. В таблицах 3.3.1 и 3.3.2 приведены весовые коэффициенты при исходных переменных на первом и последнем визите исследования. Очевидно, что вклад в общую дисперсию параметров, характеризующих ВГ (M-MAG), значительно превосходит вклад HbA1c.

Таблица 3.3.1 - Факторная структура выборки и вклад измеряемых показателей в общую дисперсию в начале исследования

Индексы вариабельности гликемии	Фактор 1-1	Фактор 1-2
Средний уровень гликемии (Mean), ммоль/л	0,86	-0,06
Стандартное отклонение (SD), ммоль/л	0,46	0,16
Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л	0,66	-0,04
Индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л) <sup>2</sup> /час	0,36	0,13
Индекс риска гипогликемии (LBGI)	-0,21	0,21
Индекс риска гипергликемии (HBGI)	0,06	0,83
Среднее значение общего риска (ADRR)	0,14	0,13

## Продолжение таблицы 3.3.1

Индексы variability гликемии	Фактор 1-1	Фактор 1-2
Оценка межсуточной variability гликемии (MODD), ммоль/л	0,45	0,09
Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л	0,61	-0,43
Качество контроля (Mvalue), ммоль/л	0,57	0,31
Скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/час	0,28	-0,15
HbA1c, %	0,15	-0,09

Примечание: Фактор 1-1 и Фактор 1-2 – выявленные факторы и соответствующие факторные нагрузки переменных.

Таблица 3.3.2 - Факторная структура выборки и вклад измеряемых показателей в общую дисперсию в конце исследования

Индексы variability гликемии	Фактор 2-1	Фактор 2-2
Средний уровень гликемии (Mean), ммоль/л	0,99	-0,07
Стандартное отклонение (SD), ммоль/л	0,39	0,38
Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л	0,15	0,39
Индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л) <sup>2</sup> /час	-0,02	0,31
Индекс риска гипогликемии (LBGI)	0,84	0,14
Индекс риска гипергликемии (HBGI)	-0,30	0,32

## Продолжение таблицы 3.3.2

Среднее значение общего риска (ADRR)	0,22	0,43
Оценка межсуточной variability гликемии (MODD), ммоль/л	0,11	0,38
Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л	0,18	0,39
Качество контроля (Mvalue), ммоль/л	0,05	0,22
Скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/час	0,08	0,49
HbA1c, %	-0,27	0,54

Примечание: Фактор 2-1 и Фактор 2-2 – выявленные факторы и соответствующие факторные нагрузки переменных.

Таким образом, в результате было выявлено, что использование только концентрации HbA1c недостаточно для точного определения степени компенсации СД, и для достижения компенсации углеводного обмена необходимо учитывать индексы variability гликемии - .SD, CONGA, LI, LBG1, HBGI, ADRR, MODD, MAGE, Mvalue, MAG.

При поиске оптимальной математической модели оценки степени компенсации заболевания были построены и исследованы линейная дискриминантная модель и нейросетевая модель классифицирующего типа.

Как было отмечено выше, линейная дискриминантная модель позволила достичь точности классификации не более 75%, что не является достаточным для определения степени компенсации СД 1 типа, т. к. ИВГ и степень компенсации заболевания связаны между собой сложными нелинейными функциями, которые не могут быть аппроксимированы простой линейной дискриминантной моделью.

Таким образом, была выбрана нейросетевая модель с одним или несколькими скрытыми слоями как универсальный аппроксиматор, которая позволяет описывать сложные нелинейные взаимосвязи. Сто пять пациентов были случайным образом выбраны для включения в обучающую выборку, пятнадцать пациентов составили тестовую выборку. Данные пациентов из тестовой выборки не использовались для обучения нейронной сети. Регрессионная нейросетевая модель была построена в среде статистических вычислений типа R с помощью программного пакета Neuralnet. Структура модели была выбрана путем сравнения более чем 20 тыс. тестовых моделей. В качестве независимых параметров прогнозирования уровня HbA1c были выбраны ИВГ и HbA1c. При построении нейросетевого классификатора степени компенсации СД на основании данных ВГ и концентрации HbA1c были проведены численные исследования на моделях без внутреннего слоя (линейный классификатор), и с количеством внутренних слоев от 1 до 3.

При построении нейросетевых моделей оптимальной оказалась модель на основе многослойного перцептрона с тремя скрытыми слоями и количеством нейронов в первом слое 7, во втором – 5, в третьем – 3 (Рисунок 3.3.1). Исключение из перечня входных параметров концентрации HbA1c позволило повысить точность классификации до 97 % при сохранении структуры нейронной сети.

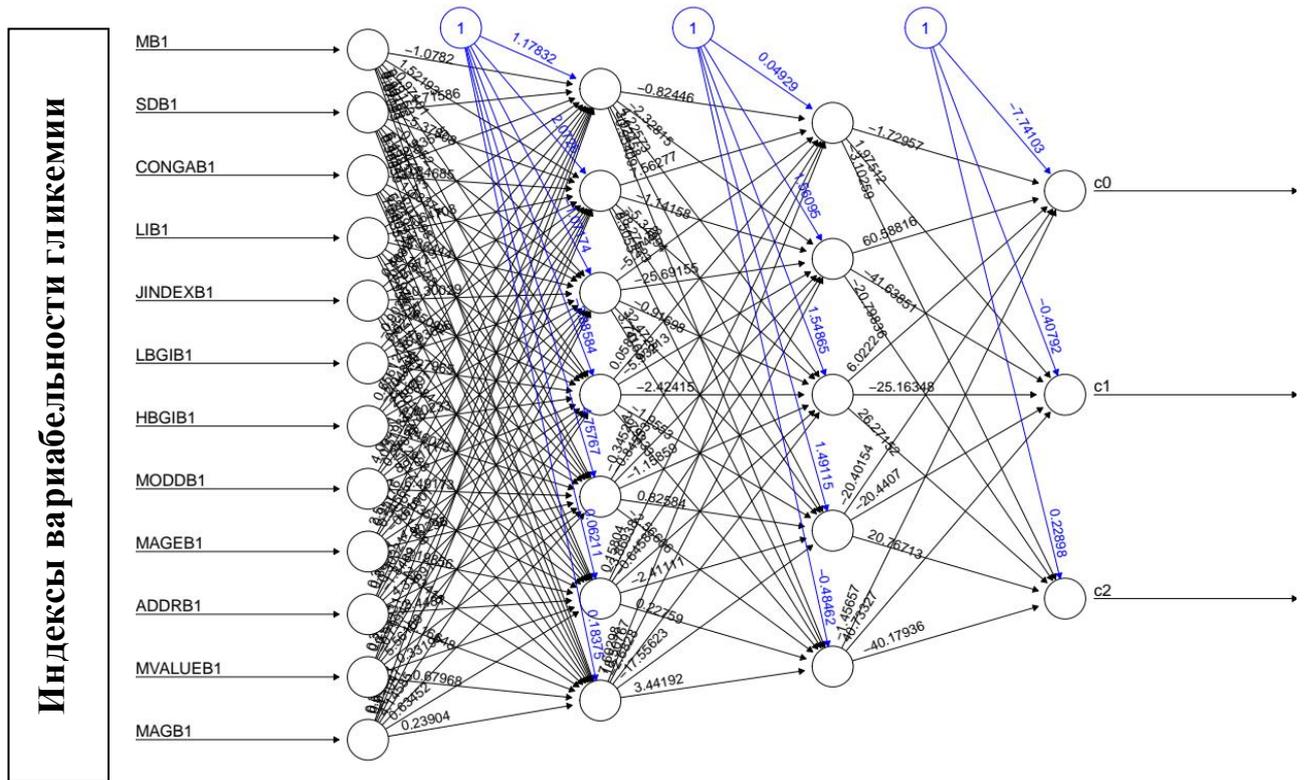


Рисунок 3.3.1 - Нейросетевая модель регрессионного типа на основе многослойного перцептрона прогнозирования компенсации на основе данных variability гликемии.

На основании проведенных численных экспериментов можно предполагать, что оценка степени компенсации СД может быть проведена с высокой точностью на основе измерения ИВГ, а HbA1c может являться вспомогательным показателем для оценки углеводного обмена.

Построенная модель показала очень высокое значение коэффициента детерминации  $R^2=0,987$ , что свидетельствует о высокой достоверности прогнозирования компенсации заболевания по показателям ВГ, что отображено на рисунке 3.3.2. При создании традиционной модели на основе множественной регрессии коэффициент детерминации составил  $R^2=0,254$ , что ассоциировано с низкой точностью прогнозирования степени компенсации СД только по HbA1c и большей остаточной ошибке (Рисунок 3.3.3).

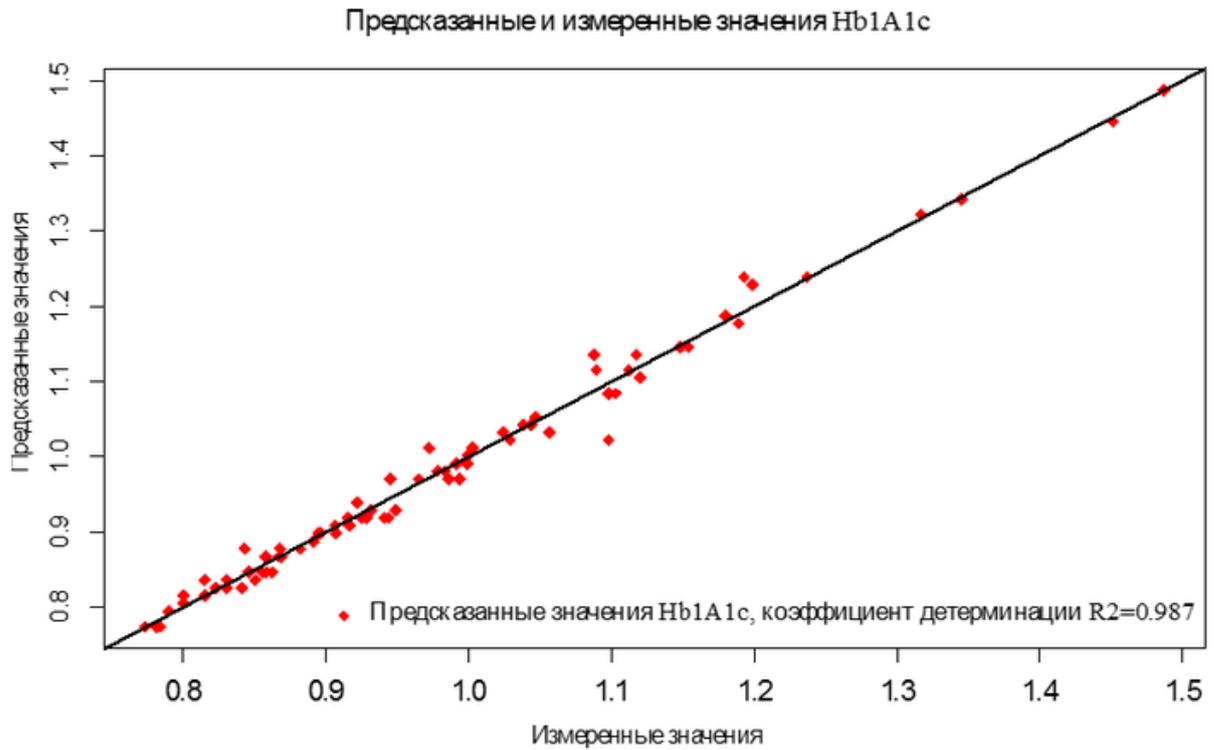


Рисунок 3.3.2 – Результаты прогностического моделирования уровня HbA1c по данным variability гликемии

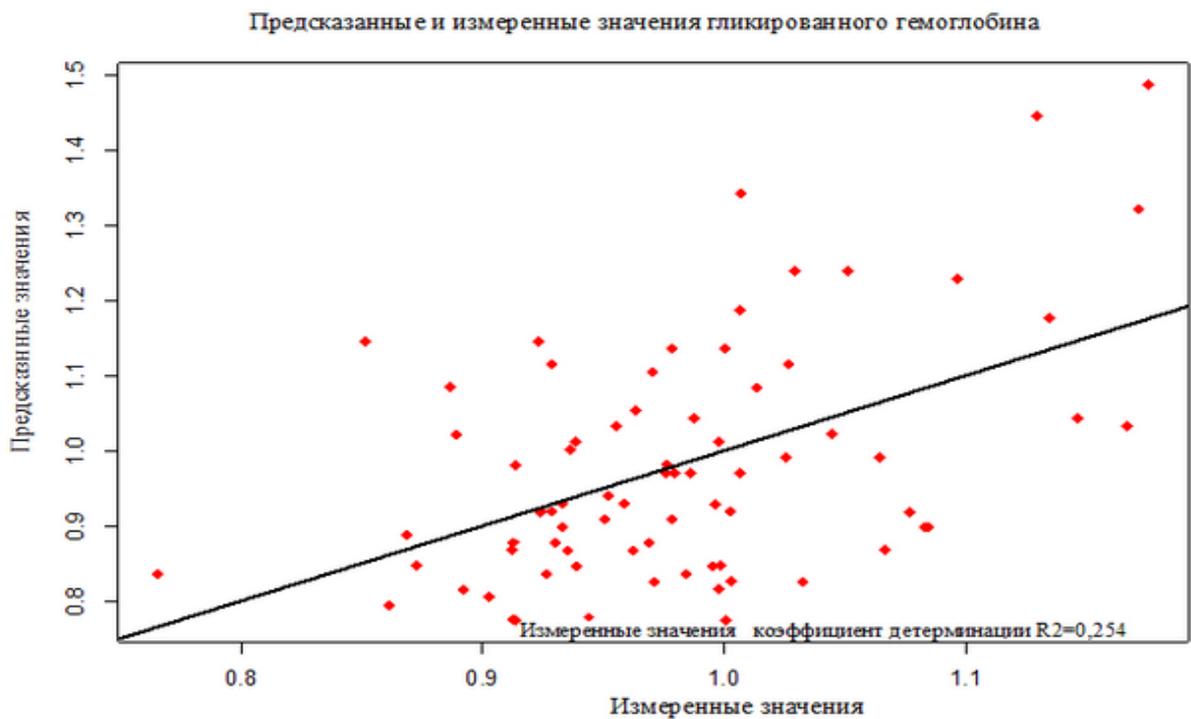


Рисунок 3.3.3 – Результаты прогностического моделирования уровня HbA1c на основе модели множественной регрессии

## Глава IV

# КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ МОНИТОРИНГА САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

### 4.1 Оценка качества жизни у пациентов с сахарным диабетом на различных схемах наблюдения

Стартовые показатели качества жизни по опроснику «Методы оценки качества жизни, связанного со здоровьем и психоэмоционального статуса пациентов» (MOS SF 36) во всех трех обследуемых группах были сопоставимы для сравнения. Анализ показателей качества жизни выявил высокий уровень физической активности (PF), что говорит об отсутствии значимых ограничений пациентов в выполнении физических нагрузок – 90 баллов во всех трех группах ( $p_{1-2}=0,507$ ,  $p_{2-3}=0,826$ ,  $p_{1-3}=0,999$ ). Показатель «Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием» (RP) был ниже в группе базисно-болюсного режима (50 [25; 50] баллов) в сравнении с другими группами в начале исследования (группа 1 - 75 [50; 100] баллов, группа 2 - 75 [50; 100] баллов), что свидетельствует об ограничении повседневных физических нагрузок в данной группе, связанных с заболеванием при  $p_{1-2}=0,370$ ,  $p_{2-3}=0,208$ ,  $p_{1-3}\geq 0,999$ . Показатель «Интенсивности боли» (BP) во всех трех группах был снижен, что свидетельствует о влиянии боли на повседневную деятельность пациентов, что, скорее всего, связано с необходимостью ежедневных проколов пальцев рук для измерения уровня глюкозы крови, а также частой заменой инфузионной системы инсулиновой помпы. Так интенсивность боли в группе дистанционного мониторинга составила 74 [72; 83] баллов, в группе очного наблюдения - 72 [63; 82] баллов, а в группе базисно-болюсной терапии - 72 [64; 78] баллов при уровне

значимости  $p_{1-2}=0,252$ ,  $p_{2-3}\geq 0,999$ ,  $p_{1-3}=0,174$ . Уровень общего состояния здоровья (GH) являлся сопоставимым между группами дистанционного и очного наблюдения ( $p_{1-2}=0,034$ ), и группой 1 и группой 3 ( $p_{1-3}=0,003$ ); уровень значимости между группами очного наблюдения и базисно-болюсной терапии составил  $p_{2-3}=0,768$ . Анализ показателя жизненной активности (VT) был ниже в группе интенсифицированной терапии и составил 70 [65; 80] баллов, в группе дистанционного наблюдения - 80 [73; 88] баллов, в группе очного наблюдения - 75 [70; 90] баллов ( $p_{1-2}\geq 0,999$ ,  $p_{2-3}=0,069$ ,  $p_{1-3}=0,002$ ). Высокие показатели свидетельствуют об отсутствии утомлении пациента, высокой жизненной активности больного с СД. Значения выше среднего были представлены показателем социального функционирования (SF) и во всех трех группах составили 72 балла при  $p\geq 0,999$  во всех трех группах наблюдения, что определяет незначительное ограничение социальных контактов и социальной активности вследствие наличия заболевания. При этом эмоциональное состояние (RE) пациентов не имело никакого влияния на выполнение повседневных функций - 100 [66; 100] баллов во всех группах ( $p_{1-2}\geq 0,763$ ,  $p_{2-3}=0,077$ ,  $p_{1-3}=0,799$ ). Психическое здоровье (Mh) характеризует настроение больного наличие тревоги, и является общим показателем положительных эмоций. Наличие тревожности отмечалось в группе базисно-болюсного режима (78 [68; 88] баллов) в сравнении с группами 1 и 2 (83 [78; 88] баллов и 88 [78; 98] баллов соответственно) при уровне значимости  $p_{1-2}\geq 0,999$ ,  $p_{2-3}=0,512$ ,  $p_{1-3}\geq 0,999$ . Совокупность показателей, таких как, PF, RP, BP и GH, формируют параметр «Физический компонент здоровья» (PH), который в результате был представлен невысокими баллами, что характеризует наличие незначительного физического дискомфорта у лиц с СД 1 типа. Так данный показатель в группе дистанционного мониторинга составил 47 [45; 50] баллов, в группе очного наблюдения - 45 [44; 49] баллов, а в группе базисно-болюсного режима - 45 [44; 47] баллов ( $p_{1-2}=0,698$ ,  $p_{2-3}\geq 0,999$ ,  $p_{1-3}=0,052$ ). Предположительно, физический дискомфорт связан с наличием болевых ощущений, описанных ранее, что ограничивает детей и подростков в повседневной деятельности. Показатели Mh, RE, SF и VT формируют параметр

«Психический компонент здоровья» (МН), который в группе 1 составил 54 [52; 57] баллов, в группе 2 - 55 [51; 59] баллов, в группе 3 - 53 [51; 55] баллов ( $p_{1-2} \geq 0,999$ ,  $p_{2-3} = 0,103$ ,  $p_{1-3} = 0,357$ ), что соответствует умеренному уровню влияния тревожности и эмоциональных нагрузок, связанных с основным заболеванием (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1 - Показатели качества жизни обследуемых групп в начале исследования по опроснику MOS SF 36

Показатели качества жизни по опроснику SFMOS 36	Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-больюсного режима (n=40)	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$
Физическое функционирование PF	90 [85; 90]	90 [85; 95]	90 [85; 90]	0,507	0,826	0,999
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием RP	75 [50; 100]	75 [50; 100]	50 [25; 50]	0,370	0,208	0,999
Интенсивность боли BP	74 [72; 83]	72 [63; 82]	72 [64; 78]	0,252	0,999	0,174
Общее состояние здоровья GH	65 [63,8; 66,2]	67,7 [63,9; 82,4]	64,3 [62,7; 66,4]	<b>0,034*</b>	0,768	<b>0,003*</b>
Жизненная активность VT	80 [73; 88]	75 [70; 90]	70 [65; 80]	0,999	0,069	<b>0,002*</b>
Социальное функционирование SF	72 [67; 80]	72 [65; 77]	72 [67; 80]	0,999	0,999	0,999
Ролевое эмоциональное функционирование RE	100 [66; 100]	100 [66; 100]	66 [66; 100]	0,763	0,077	0,799

## Продолжение таблицы 4.1.1

Показатели качества жизни по опроснику SF MOS 36	Группа дистанционного мониторинга (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-больного режима (n=40)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-3</sub>
Психическое здоровье Mh	83 [78; 88]	88 [78; 98]	78 [68; 88]	0,999	0,512	0,999
Физический компонент здоровья PH	47 [45; 50]	45 [44; 49]	45 [44; 47]	0,698	0,999	0,052
Психический компонент здоровья MH	54 [52; 57]	55 [51; 59]	53 [51; 55]	0,999	0,103	0,357

Примечание: \* – значимость различий между группами (U-критерий Манна–Уитни, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили.

При проведении анализа качества жизни согласно опроснику MOS SF 36в группе дистанционного мониторинга отмечалось значимое увеличение всех показателей от начала к концу исследования. Показатель PF, отражающий степень ограничения выполнения физических нагрузок, в начале исследования в данной группе составил 90 [85; 90], а в конце исследования – 95 [95; 100] при  $p \leq 0,001$ , что говорит об увеличении физической активности пациента. Однако, улучшение физического состояния никак не повлияло на повседневную деятельность больного (RP в начале и в конце протокола составил 75 [50; 100] баллов  $p=0,101$ ), что возможно связано в коротким сроком наблюдения пациентов. Показатель BP у данной группы пациентов изначально составил 74 [72; 83] и к визиту 3 увеличился до 82 [74; 88] ( $p \leq 0,001$ ), что говорит о снижении влияния боли на способность пациента заниматься повседневной деятельностью. Также отмечалось выраженное увеличение показателя GH от начала исследования к концу – от 65 [63,8; 66,2] до 68,1 [65,9; 69,2] при  $p \leq 0,001$ . Стоит отметить, что по данному критерию больные сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) не достигали высоких значений, что свидетельствует о влиянии различных факторов на качество жизни, кроме наличия заболевания. Показатель VT имел тенденцию к увеличению в течение научно-исследовательской работы – от 80

[73; 88] до 85 [78; 98] при  $p \leq 0,001$ . В группе дистанционного наблюдения отмечалось значительное увеличение показателя SF к концу исследования до 85 [72; 90], хотя в начале исследования данный показатель составил 72 [67; 80] ( $p \leq 0,001$ ), что свидетельствует об увеличении социальных контактов и отсутствии влияния заболевания на общение в коллективе. Эмоциональное состояние (RE) в течение исследования не подверглось изменениям и не повлияло на выполнение повседневной деятельности больных (100 баллов  $p = 0,082$ ). Отмечалось незначительное повышение показателя психического здоровья (Mh) до 88 [78; 100] баллов ( $p \leq 0,001$ ), что свидетельствует о снижении тревожных и депрессивных состояний у пациентов на дистанционном контроле. Соответственно определенным показателям качества жизни в данном опроснике формируются основные показатели РН и МН, которые также имели тенденцию к увеличению в данной группе к концу исследования (49 [47; 53] и 58 [55; 59] при  $p \leq 0,001$ ), однако не достигали высоких среднестатистических показателей. Таким образом, в данной группе отмечалось улучшение всех основных показателей качества жизни. У пациентов увеличилась комплаентность, уменьшились симптомы болевых ощущений, чувство тревожности, отмечалось отсутствие ограничения физической активности вследствие заболевания (рисунок 4.1.1).

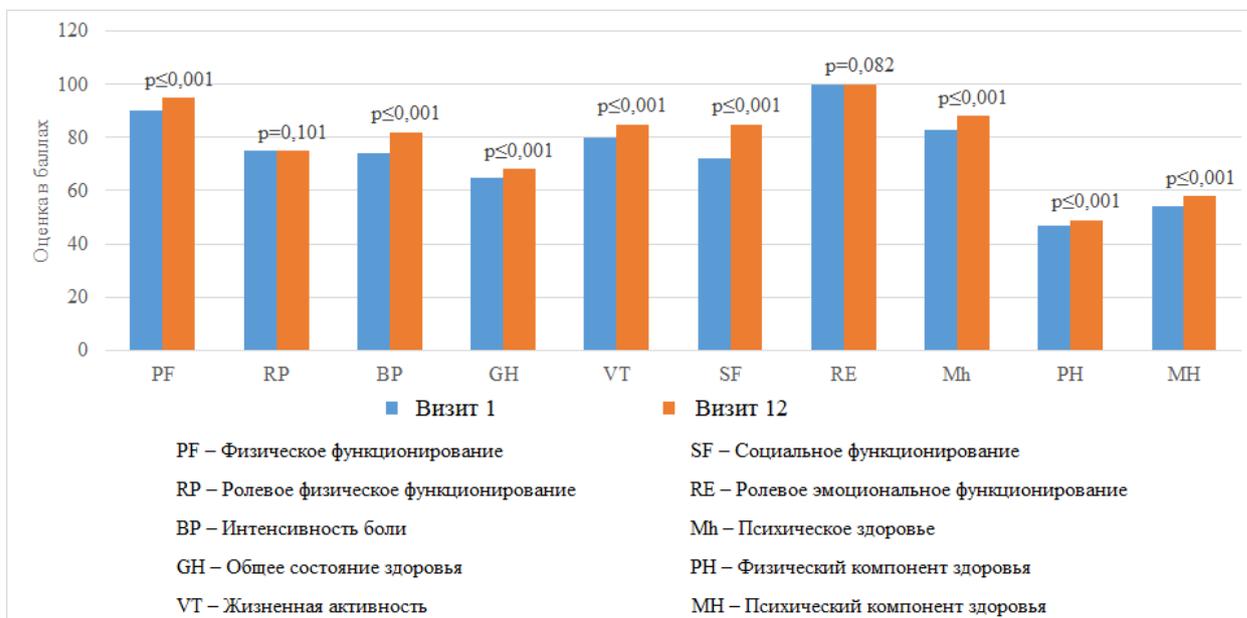


Рисунок 4.1.1–Динамика показателей качества жизни группы дистанционного наблюдения по опроснику MOS SF 36

При анализе качества жизни в группе очного наблюдения согласно опроснику MOS SF 36 обращает на себя внимание выраженное отсутствие динамики показателей, однако следует отметить, что стартовые значения соответствовали высокому уровню качества жизни пациентов на помповой инсулинотерапии. Выявлено повышение показателя PF на 5 баллов от исходного уровня - 90 [85; 95] баллов в начале исследования и 95 [90; 98] баллов в конце исследования,  $p \leq 0,001$ . Показатель BP в группе очного наблюдения на визите 1 составил 72 [63; 82], а концу исследования увеличился лишь до 74 [68; 84] при  $p = 0,002$ , что указывает на отсутствие выраженных болевых ощущений пациента в ограничении деятельности за последнее время. Значение GH в группе очного наблюдения возросло на 1,7 балла (67,7 [63,9; 82,4] и 69,4 [66,5; 88] – начало и конец исследования соответственно, при  $p \leq 0,001$ ), что не определяет выраженного увеличения качества жизни. Показатель VT в группе очного наблюдения на визите 1 составил 75 [70; 90], а на визите 3 – 80 [75; 90] ( $p \leq 0,001$ ), что также не отражает значительной динамики. Показатели RP, RE и Mh не имели динамики с течением времени, что также отразилось на шкале MH.

Стагнация этих показателей в группе очного наблюдения предположительно связана с изначально высоким уровнем качества жизни при СД 1 типа и использованием помповой инсулинотерапии. Физический компонент здоровья РН имел тенденцию к повышению на 2 балла к визиту 3 (47 [45; 50] баллов при уровне значимости  $p \leq 0,001$ ), что также не отражает выраженной динамики. Данные представлены на рисунке 4.1.2

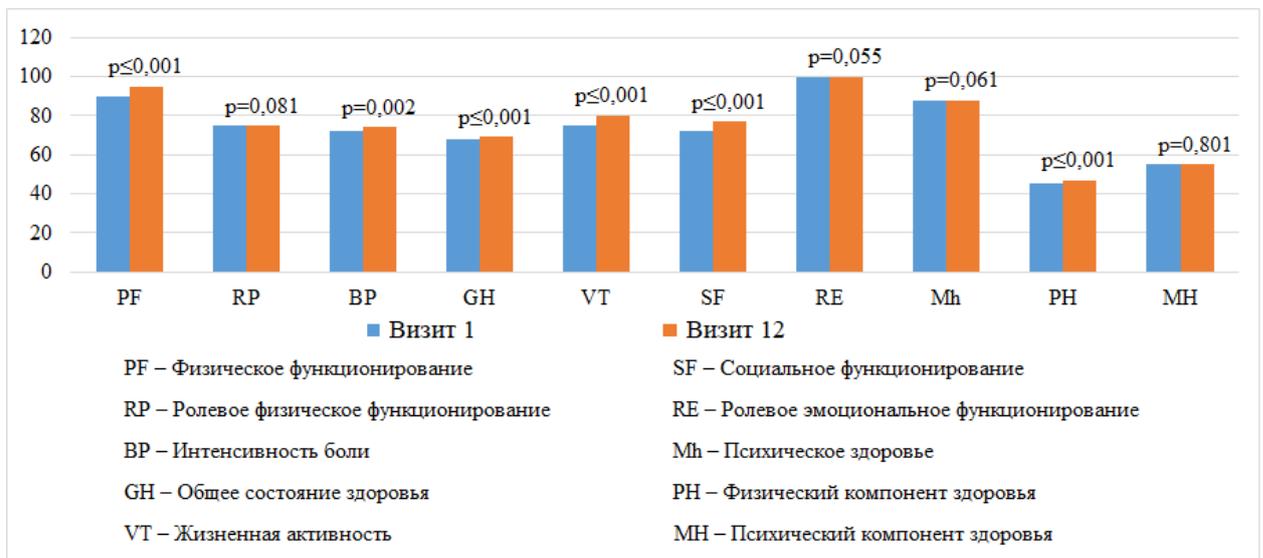


Рисунок 4.1.2–Динамика показателей качества жизни группы очного наблюдения по опроснику MOS SF 36

Качество жизни в группе базисно-болюсной терапии не имело достоверно прогрессирующей динамики. Показатель PF снизился на 10 баллов и составил 80 [85; 90] баллов, однако не имел соответствующей достоверности –  $p = 1,000$ . Показатели RP, VT и PH не изменились в течение проведения исследования. Показатель BP с визита 1 к визиту 3 уменьшился до 62 [72; 82] ( $p = 0,003$ ), что свидетельствует об увеличении болезненных ощущений, связанных с заболеванием. Динамики по общему состоянию здоровья (GH) также не отмечалось, данный параметр имел разницу между началом и концом исследования на 0,2 балла при уровне значимости  $p \leq 0,001$ . При этом по шкале

МН показатели психического здоровья (VT, SF, RE и Mh) имели незначительное достоверное увеличение – SF на визите 1 составило 72 [67; 80], а на визите 3 – 77 [72; 82] ( $p \leq 0,001$ ); RE увеличилось с 66 [66; 100] до 90 [66; 100] ( $p \leq 0,001$ ); Mh изменилось с 78 [68; 88] до 88 [78; 98] к концу исследования при  $p \leq 0,001$  (рисунок 4.1.3).

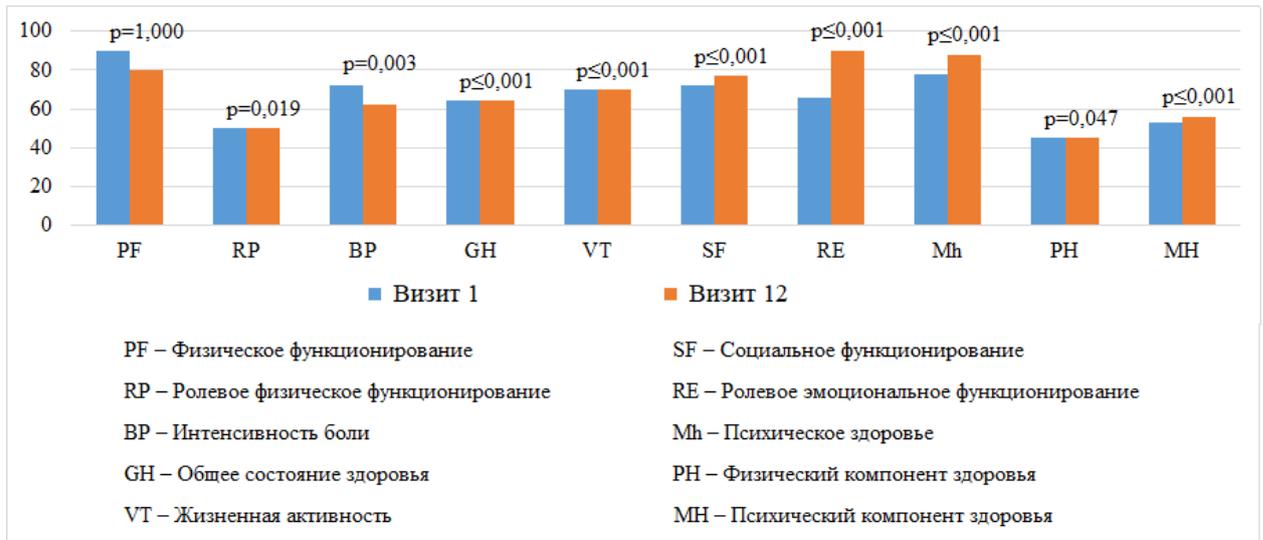


Рисунок 4.1.3—Динамика показателей качества жизни группы базисно-болевого режима по опроснику MOS SF 36

Сравнительный анализ показателей во всех трех группах показал значимое увеличение показателей качества жизни по опроснику SF MOS 36 в группе дистанционного мониторинга в сравнении с группами очного наблюдения и базисно-болевого режима. Значение PF к концу исследования достоверно увеличилось в группе дистанционного мониторинга до 95 [95; 100] в сравнении с двумя другими группами, что говорит о низкой степени ограничения физического состояния пациента вследствие заболевания ( $p_{1-2}=0,116$ ,  $p_{2-3} \leq 0,001$  и  $p_{1-3} \leq 0,001$ ). Влияние физического состояния на повседневную деятельность (RP) было более выражено в группе базисно-болевого режима – 50 [50; 50] баллов, в сравнении с группой 1 (75 [50; 100] баллов) и группой 2 (75 [50; 88] баллов) при

уровне значимости  $p_{1-2}=0,999$ ,  $p_{2-3}\leq 0,001$  и  $p_{1-3}\leq 0,001$ . Показатель ВР в группе дистанционного мониторинга на третьем визите составил 82 [74; 88], в группе очного наблюдения 74 [68; 84], а в группе базисно-болюсного режима – 62 [72; 82] ( $p=0,999$ ;  $p<0,001$  и  $p<0,001$ ), что говорит об отсутствии дискомфорта по поводу болевых ощущений у пациентов на дистанционном наблюдении. Наиболее высокие показатели общего состояния здоровья (GH) были выявлены в группе очного наблюдения - 69,4 [66,5; 88] баллов, в группе удаленного наблюдения показатель составил 68,1 [65,9; 69,2] баллов, в группе базисно-болюсной терапии - 64,1 [63,4; 67] баллов ( $p_{1-2}=0,047$ ,  $p_{2-3}\leq 0,001$  и  $p_{1-3}\leq 0,001$ ), что свидетельствует о лучшей оценке своего здоровья пациентами на помповой инсулинотерапии. Активная жизненная позиция отмечалась у группы дистанционного мониторинга в сравнении с группой интенсифицированной терапии, что определяется высоким показателем VT (85 [78; 98] и 70 [70;83] при  $p\leq 0,001$ ). В группе удаленного наблюдения не отмечалось ограничение социальных контактов или снижение уровня общения в связи с заболеванием, также, как и в других группах, однако значения показателя SF были немного выше в данной группе (85 [72; 90], 77 [72;82] и 77 [72; 82] при  $p_{1-2}=0,055$ ,  $p_{2-3}=0,999$  и  $p_{1-3}=0,026$  в группе 1, 2 и 3 соответственно). Параметры МН и РН наиболее высокие отмечались в группе дистанционного наблюдения (49 [47; 53] баллов и 58 [55; 59] баллов соответственно) в сравнении с другими группами обследованных. Подробная информация представлена рисунке 4.1.4.

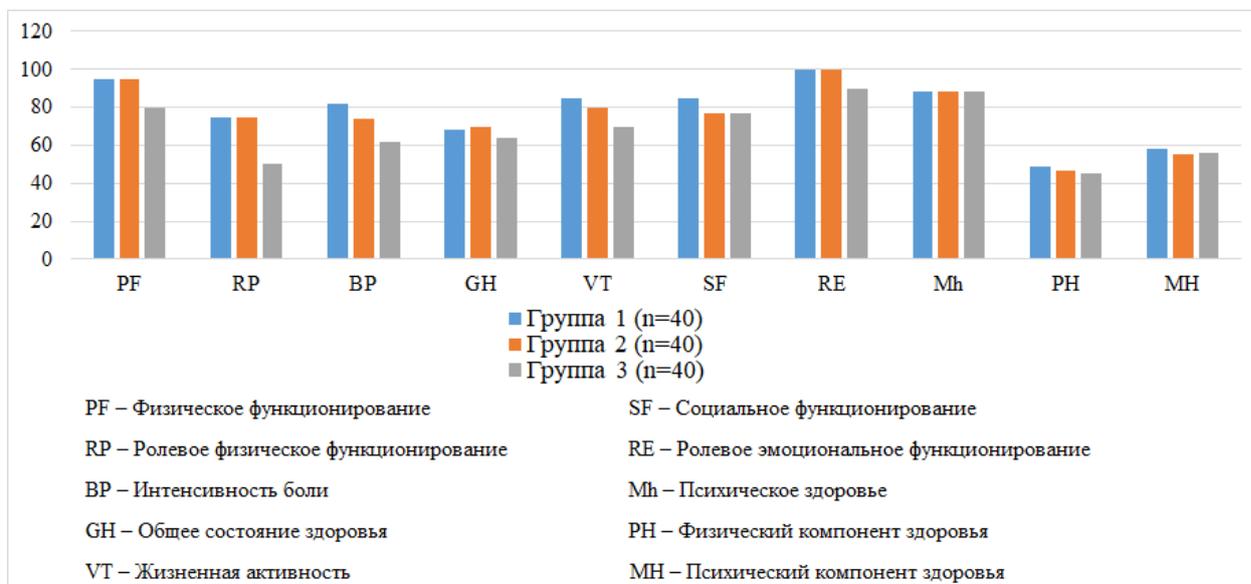


Рисунок 4.1.4 – Сравнительная характеристика параметров качества жизни в трех группах по опроснику MOS SF 36 в конце исследования

Всем детям и родителям также был предложен опросник PedsQL Диабетический модуль 3.2 в начале и в конце исследования для оценки качества жизни в связи с заболеванием СД 1 типа.

При сравнении начальных показателей качества жизни по данному опроснику было выявлено значимое различие между группами помповой инсулинотерапии и базисно-болюсного режима. Качество жизни в группе 3 по основным параметрам было ниже, чем в группах, использующих непрерывную подкожную инфузию инсулина, что, предположительно, связано с более высокой эффективностью данной схемы инсулинотерапии и меньшим количеством болезненных ощущений. Так, в группе интенсифицированной терапии показатель по шкале «Диабет», характеризующей наличие выраженных симптомов СД, составил 78 [71; 84] баллов при опросе детей и 71 [68; 75] баллов при ответе родителей в сравнении с группой дистанционного наблюдения - 85 [82; 91] баллов и 83 [80; 86] баллов дети и родители соответственно ( $p_{1-2}=0,999$ ,  $p_{2-3}\leq 0,001$  и  $p_{1-3}\leq 0,001$ ), и группой очного наблюдения - 87 [83; 91] баллов и 84 [80; 86] баллов дети и родители соответственно ( $p_{1-2}=0,999$ ,  $p_{2-3}\leq 0,001$  и  $p_{1-3}\leq 0,001$ ). Показатели шкалы «Лечение» блок 1 были сопоставимы для сравнения -  $p_{1-}$

$p_{2-3}=0,999$ ,  $p_{2-3}=0,300$  и  $p_{1-3}=0,853$  у детей и  $p=0,999$  во всех группах у родителей. Вопросы данного блока характеризуют возможность и желание пациента контролировать течение СД. Однако показатели шкалы «Лечение» блок 2 имели разницу в сравнении группы базисно-болюсной терапии и групп помповой инсулинотерапии - 90 [85; 96], 92 [86; 96] и 79 [75; 85] баллов при ответе детей в группе 1, 2 и 3 соответственно; 81 [77; 85], 83 [76; 85] и 76 [73; 78] баллов у родителей в группе 1, 2 и 3 соответственно. Данный блок вопросов отражает приверженность пациентов рекомендациям врача-эндокринолога. Показатели шкалы «Тревожность» были сопоставимы как среди детей, так и родителей, однако, стоит отметить, более высокий уровень беспокойства в ответах родителей. Уровень социальных контактов был высокий среди детей и подростков и данные результаты были сопоставимы для сравнения, однако среди родителей данные показатели отличались - 80 [76; 85], 80 [75; 85] и 85 [83; 87] баллов при уровне значимости  $p_{1-2}=0,999$ ,  $p_{2-3}\leq 0,001$  и  $p_{1-3}\leq 0,001$ . Стартовые показатели представлены в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2 - Сравнительная характеристика начальных показателей качества жизни в трех группах по опроснику PedsQI Диабетический модуль 3.2

Показатели качества жизни по опроснику PedsQI Диабетический модуль 3.2		Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)	$p_{1-2}$	$p_{2-3}$	$p_{1-3}$
Дети	Диабет	85 [82; 91]	87 [83; 91]	78 [71; 84]	0,999	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
	Лечение I	82 [79; 85]	83 [79; 88]	81 [76; 87]	0,999	0,300	0,853
	Лечение II	90 [85; 96]	92 [86; 96]	79 [75; 85]	0,999	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
	Тревожность	84 [76; 88]	84 [78; 87]	78 [72; 86]	0,999	0,058	0,125
	Общение	89 [86; 94]	91 [86; 95]	90 [86; 94]	0,999	0,999	0,999

## Продолжение таблицы 4.1.2

Показатели качества жизни по опроснику PedsQI Диабетический модуль 3.2		Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)	p1-2	p2-3	p1-3
Родители	Диабет	83 [80; 86]	84 [80; 86]	71 [68; 75]	0,999	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
	Лечение I	78 [71; 85]	76 [71; 84]	76 [74; 79]	0,999	0,999	0,999
	Лечение II	81 [77; 85]	83 [76; 85]	76 [73; 78]	0,999	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>
	Тревожность	76 [71; 82]	76 [67; 82]	72 [68; 78]	0,999	0,999	0,077
	Общение	80 [76; 85]	80 [75; 85]	85 [83; 87]	0,999	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>

Примечание: \* – значимость различий между группами (U-критерий Манна–Уитни, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили

Сравнительная оценка показателей качества жизни группы дистанционного мониторинга показала значимую и достоверную положительную динамику всех параметров от начала к концу исследования как среди детей, так и при ответе родителей ( $p \leq 0,001$  во всех случаях сравнения), что свидетельствует об эффективности данной модели наблюдения пациентов с СД. Аналогичная динамика выявлена в группе очного наблюдения -  $p \leq 0,001$  во всех случаях сравнения. Отмечается повышение всех показателей качества жизни в данной группе, однако абсолютные значения параметров оказались выше в группе дистанционного мониторинга. Результаты представлены на рисунках 4.1.5 и 4.1.6.

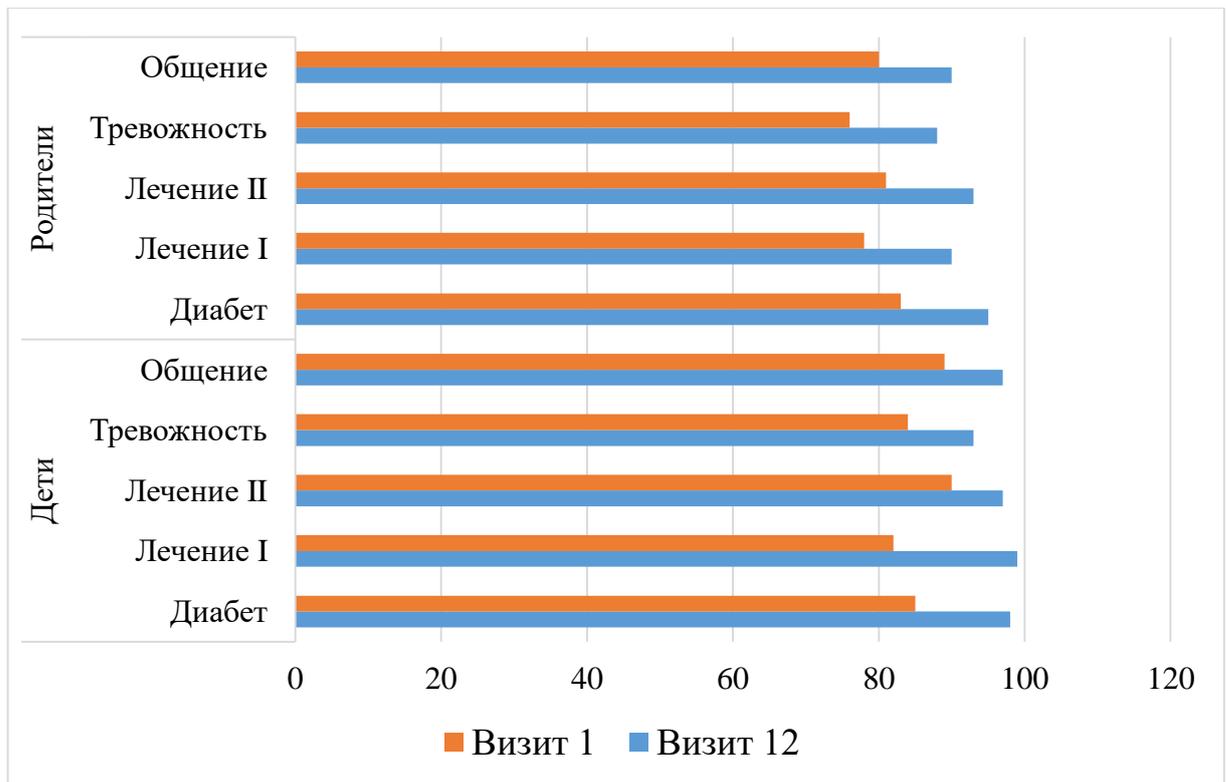


Рисунок 4.1.5 – Характеристика показателей качества жизни группы дистанционного наблюдения по опроснику PedsQl Диабетический модуль 3.2 ( $p \leq 0,001$ )

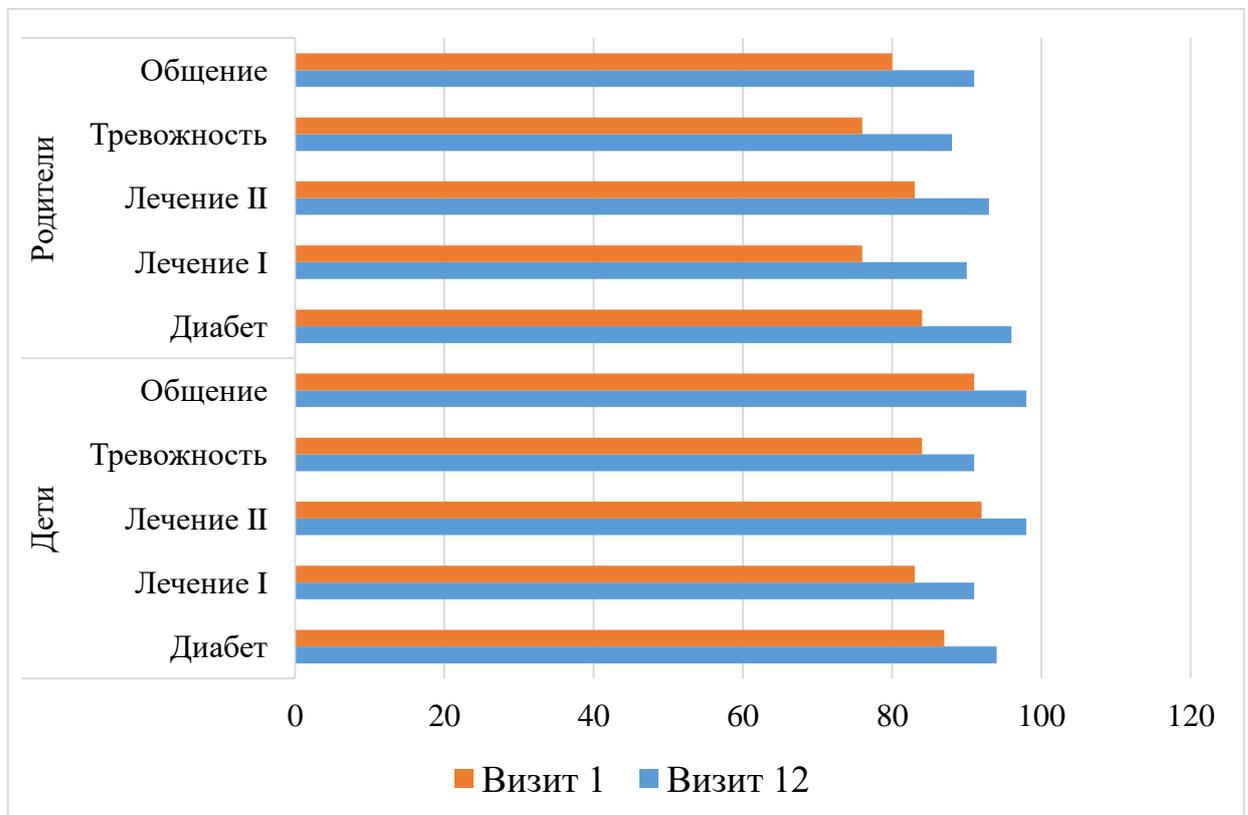


Рисунок 4.1.6 – Характеристика показателей качества жизни группы очного наблюдения по опроснику PedsQl Диабетический модуль 3.2 ( $p \leq 0,001$ )

Результаты анкетирования в группе базисно-болюсной терапии также имели тенденцию к улучшению, однако не имели выраженного увеличения абсолютных значений. При анализе ответов детей и подростков с СД выявлено увеличение показателей шкалы «Диабет» на 11 баллов ( $p \leq 0,001$ ), что отражает снижение симптоматики СД, однако в группе дистанционного мониторинга данный показатель увеличился на 13 баллов, а в группе очного наблюдения на 7 баллов. Обращает на себя внимание сохранение уровня тревожности и беспокойства среди ответов детей и подростков по данному опроснику - 78 [72; 86] баллов в начале исследования и 78 [80; 91] баллов в конце ( $p \leq 0,001$ ), независимо от улучшения степени компенсации заболевания. При этом анкетирование родителей указывает на уменьшение беспокойства в отношении детей при анализе представленной шкалы -72 [68; 78] баллов на визите 1 и 87 [82; 91] баллов на визите 3 ( $p \leq 0,001$ ). Данные представлены на рисунке 4.1.7.

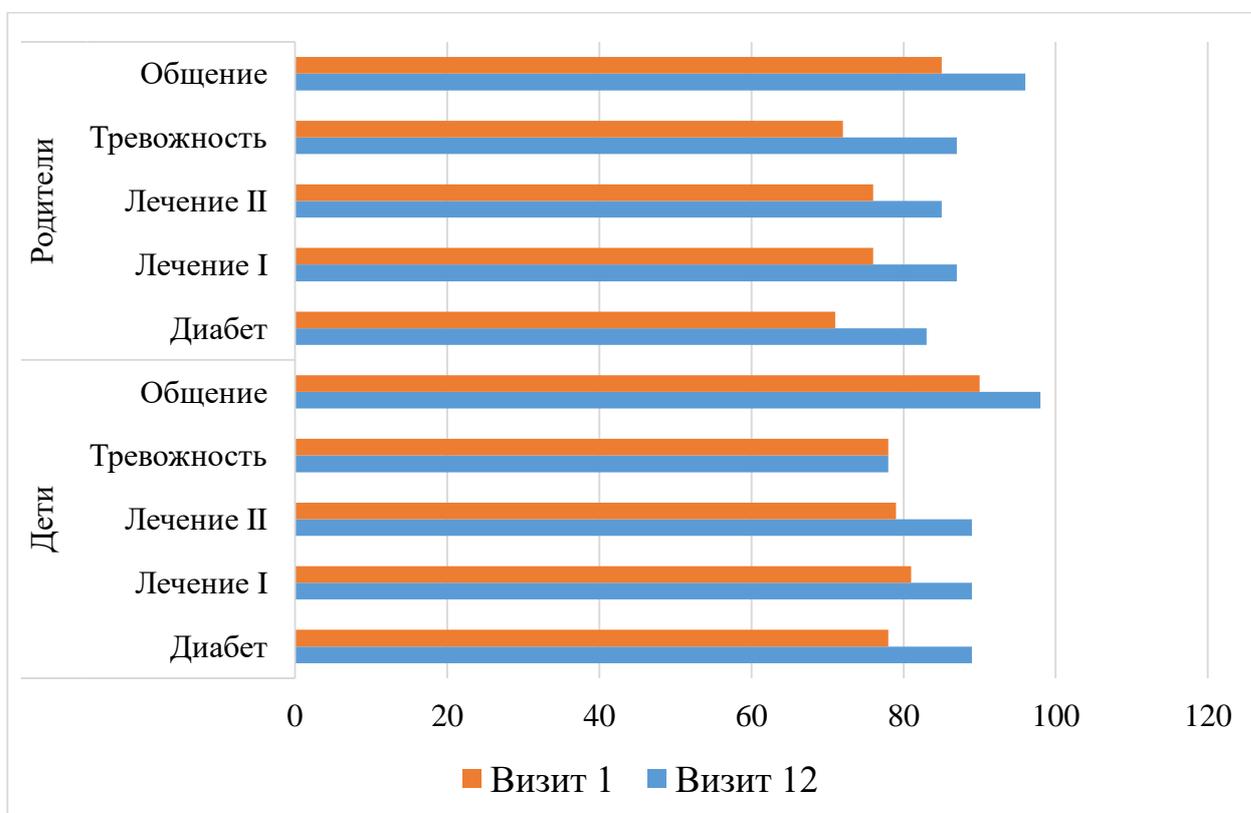


Рисунок 4.1.7 – Характеристика показателей качества жизни группы базисно-болюсного режима по опроснику PedsQL Диабетический модуль 3.2 ( $p \leq 0,001$ )

При оценке ответов детей во всех трех группах отмечалось увеличение показателей по всем шкалам опросника в группе дистанционного мониторинга. Так значения по шкале «Диабет», описывающей наличие или отсутствие основных симптомов СД 1 типа, в группе удаленного наблюдения были выше, чем в двух других группах - 98 [89; 100], 94 [90; 98] и 89 [79; 93] при  $p_{1-2}=0,999$ ,  $p_{2-3}\leq 0,001$  и  $p_{1-3}=0,006$  соответственно, что говорит о компенсации СД при данной модели наблюдения пациентов. Дети из группы удаленного наблюдения, согласно значениям по шкалам «Лечение I» и «Лечение II», были наиболее удовлетворены получаемой схемой терапии СД в сравнении с группой очного наблюдения - 97 [90; 100] и 98 [91; 100] при  $p_{1-2}=0,999$ ,  $p_{2-3}\leq 0,001$  и  $p_{1-3}\leq 0,001$ . Уровень тревожности согласно высоким значениям по шкале «Тревожность» у детей и подростков с СД 1 типа был ниже в группах помповой инсулинотерапии в сравнении с группой базисно-болюсного режима, что отражает преимущества инсулиновой помпы в сравнении со шприц-ручками.

Ответы родителей на опросник PedsQI Диабетический модуль 3.2 в группе базисно-болюсного режима отражали более низкий уровень качества жизни своих детей, чем в группах на помповой инсулинотерапии. Значительно высокие показатели отмечались по шкалам «Лечение I» и «Лечение II» в группе дистанционного мониторинга - 96 [86; 98] и 95 [89; 97] соответственно, что говорит о комфортной схеме инсулинотерапии и наблюдении врачом-специалистом в данной группе пациентов.

При сопоставлении результатов анкетирования детей и родителей во всех группах исследования были выявлены разногласия в оценках: родители в подавляющем большинстве оценили качество жизни своих детей значительно ниже, что характеризуется низкими показателями по шкалам «Диабет», «Лечение» и «Тревожность».

Информация о качестве жизни согласно опроснику PedsQI Диабетический модуль 3.2 представлена рисунке 4.1.8.

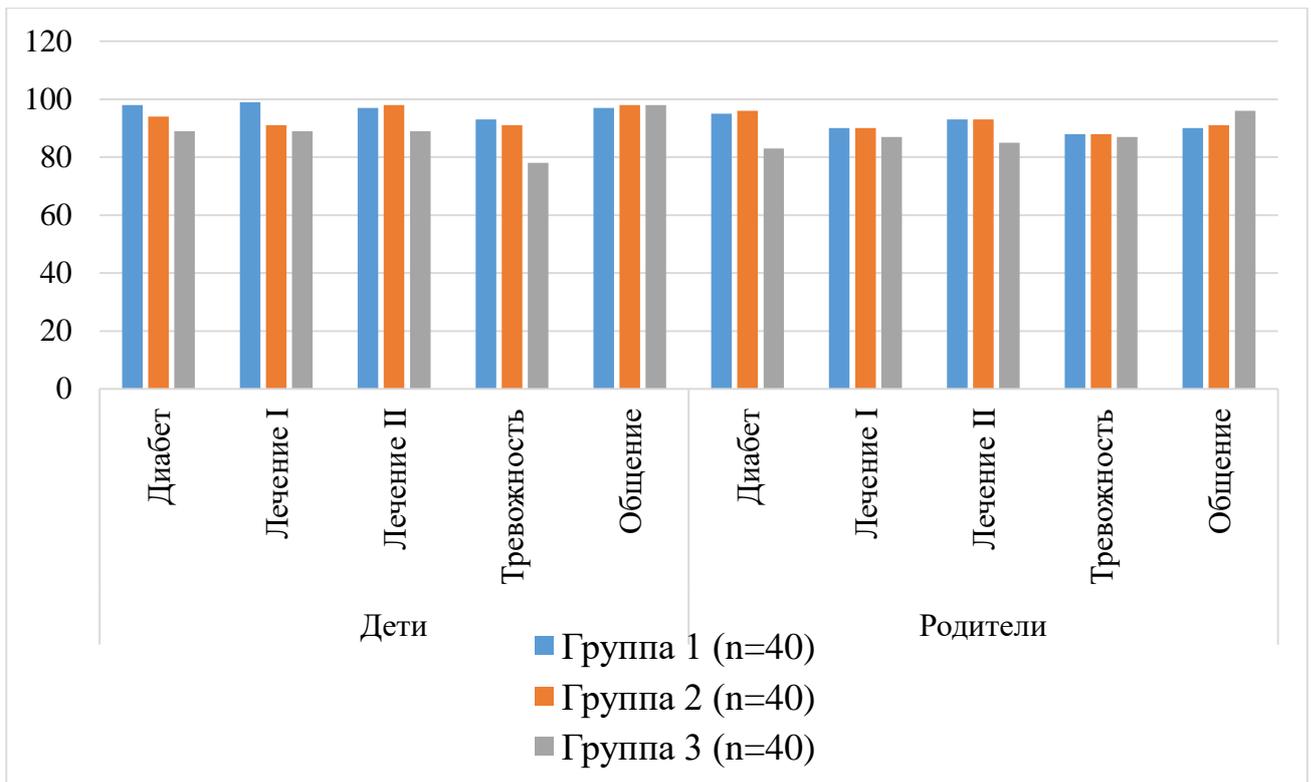


Рисунок 4.1.8 – Оценка качества жизни пациентов во всех трех группах на основании опросника PedsQl в конце исследования

#### 4.2. Экономическая эффективность различных моделей диспансерного наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Для расчета стоимости каждой схемы наблюдения пациентов были учтены прямые медицинские затраты на медицинские услуги по оказанию медицинской помощи с учетом данного заболевания, лабораторные исследования, расходные материалы и лекарственные средства (таблица 4.2.1). При расчете расходных материалов учитывались рекомендации по частоте измерений уровня глюкозы крови согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, а также рекомендации производителя по замене сенсоров Enlite и Free Style Libre для НМГ.

Таблица 4.2.1 - Стоимость различных моделей наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа (длительность наблюдения 12 мес)

Параметры	Группа дистанционного мониторинга (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)
Расходные материалы*			
Сенсор для мониторингования Enlite MMT-7008, 1 шт / 12 мес наблюдения, руб.	3 500 / 182 000	3 500 / 42 000	-
Сенсор Free Style Libre, 1 шт / 12 мес наблюдения, руб.	4 722 / 122 772	4 722 / 56 664	-
Инфузионный набор MiniMed Mio / MiniMed Quick-set / MiniMed Sure-T / MiniMed Silhouette, 1 шт / 12 мес наблюдения, руб.	550 / 50 600	550 / 50 600	-
Резервуар MMT-332A, объем 3 мл, 1 шт / 12 мес наблюдения, руб.	144 / 13 248	144 / 13 248	-
Тест полоски для измерения уровня глюкозы в крови, 1 уп (50шт) / 12 мес наблюдения, руб.	700 / 21 000	700 / 21 000	700 / 21 000
Ланцеты, 1 уп (50 шт) / 12 мес наблюдения, руб.	500 / 15 000	500 / 15 000	500 / 15 000
Инсулины**			
Инсулин Аспарт (НовоРапид® ФлексПен®), 1 уп (5шт.) / 12 мес наблюдения, руб.	1 765 / 21 180	1 765 / 21 180	1 765 / 21 180
Инсулин Лизпро (Хумалог® Шприц-ручки КвикПен™), 1 уп (5шт.) / 12 мес наблюдения, руб.	1 739 / 20 868	1 739 / 20 868	1 739 / 20 868
Инсулин Гларгин (Лантус® СолоСтар®), 1 уп (5шт.) / 12 мес наблюдения, руб.	-	-	3 421 / 41 052

## Продолжение таблицы 4.2.1

Параметры	Группа дистанционного мониторинга (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)
Инсулины **			
Инсулин Детемир (Левемир® ФлексПен®), 1 уп (5шт.) / 12 мес наблюдения, руб.	-	-	2 488 / 29 856
Инсулин Деглудек (Тресиба® ФлексТач®), 1 уп (5шт.) / 12 мес наблюдения, руб.	-	-	4 467 / 53 616
Инсулин Изофан (Протафан® НМ Пенфилл®), 1 уп (5шт.) / 12 мес наблюдения, руб.	-	-	847 / 10 164
Инсулин Глулизин (Апидра® СолоСтар®), 1 уп (5шт.) / 12 мес наблюдения, руб.	-	-	1 740 / 20 880
Услуги ***			
Первичная консультация врача-эндокринолога, руб.	970	970	970
Повторная консультация врача-эндокринолога, руб.	679 / 1 842	679 / 7 469	679 / 7 469
Дистанционная консультация врача – эндокринолога, руб.	614**** / 4 912	-	-
Стоимость наблюдения одного пациента без учета расходных материалов НМГ, руб.	131 972	136 687	100 695

Примечание: \* - средние розничные цены расходных материалов;

\*\* - цены по льготному тарифу для обеспечения пациентов инсулинами;

\*\*\* - прейскурант цен платных услуг ОГАУЗ «ДГБ№1» г. Томска 2019г;

\*\*\*\* - тарифное соглашение ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России

При сравнительной оценке экономической эффективности трех схем наблюдения пациентов с СД 1 типа по методу "затраты – эффективность" было показано, что на одну единицу эффективности (HbA1c) при дистанционном наблюдении с постоянным использованием НМГ расходуется 17 596,27 руб., при очном наблюдении на помповой инсулинотерапии – 15 358,09 руб., а при базисно-болюсном режиме затрачивается - 10 712,23 руб. Очевидно, что затраты при использовании базисно-болюсного режима более экономически выгодны, однако первичные затраты при дистанционном наблюдении компенсируются более тщательным контролем гликемии и предотвращением развития осложнений СД, и улучшением качества жизни пациентов в динамике. Так для достижения целевых значений гликемии в пересчете на одну единицу клинической эффективности (HbA1c) группе очного наблюдения необходимо затратить 21 501,33 руб., а группе интенсифицированной терапии - 20 353,24 руб.

При расчете стоимости лечения на одного пациента при использовании дистанционного мониторинга расходуется 436 744 руб., при использовании помповой инсулинотерапии на традиционной схеме наблюдения - 235 351 руб., при использовании интенсифицированной терапии с очными визитами к врачу-эндокринологу- 100 695 руб. Данные представлены в таблице 4.2.2.

Таблица 4.2.2 - Метод «затраты эффективность» у пациентов с СД 1 типа в зависимости от схемы наблюдения

Показатели	Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-3</sub>
Стоимость наблюдения всей группы обследованных, руб.	17 469 760	9 414 040	4 027 800	0,001*	0,051	0,105

## Продолжение таблицы 4.2.2

Показатели	Группа дистанционного наблюдения (n=40)	Группа очного наблюдения (n=40)	Группа базисно-болюсного режима (n=40)	p <sub>1-2</sub>	p <sub>2-3</sub>	p <sub>1-3</sub>
Стоимость наблюдения одного пациента, руб.	436 744	235 351	100 695	0,020*	0,045*	0,031*
Клиническая эффективность**	7,5 [6,5; 8]	8,9 [8; 9,8]	9,4 [8,5; 10,2]	0,001*	0,198	0,001*
Затраты на одну единицу клинической эффективности, руб.	17 596,27	15 358,09	10 712,23	0,005*	0,045*	0,044*
Стоимость достижения компенсации заболевания с учетом единицы клинической эффективности, руб.	17 596,27	21 501,33	20 353,24	0,001*	0,048*	0,001*

Примечание: \* – значимость различий между группами (U-критерий Манна–Уитни, различия значимы при  $p < 0,05$ ); Me – медиана, Q1; Q3 – нижний; верхний квартили

\*\* - за единицу клинической эффективности принят показатель HbA1c в динамике

В ходе исследования был произведен подсчет услуги дистанционного мониторинга на базе кабинета телемедицины ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России согласно актуальному тарифному соглашению (2019г) (<https://www.clinics.ssmu.ru/ru/price/?all=1>) (таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3 - Стоимость услуги дистанционного мониторинга на базе ФГБОУ  
ВО СибГМУ Минздрава России

Код услуги по тарифному соглашению ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (2019)	Услуга	Цена (руб.)
V01.058.001.001	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный (с использованием web-технологий)	613,98
V01.058.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный (в режиме видео конференцсвязи)	845,56
V01.058.002.001	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный (с использованием web-технологий)	613,98
V01.058.002.002	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный (в режиме видео конференцсвязи)	845,56

В результате проведенных подсчетов можно сделать заключение, что услуга дистанционного консультирования пациентов с нарушением углеводного обмена является экономически обоснованной альтернативой стандартного наблюдения пациентов. Дистанционный мониторинг позволяет за более короткий срок улучшить метаболические показатели и достичь целевых уровней гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c), уменьшая расходы государства на лечение осложнений.

Длительное дистанционное наблюдение пациентов обходится дороже в сравнении с режимом очного наблюдения, однако данные затраты компенсируются снижением HbA1c, показателей гликемического контроля и снижением индексов вариабельности гликемии (ИВГ).

### **4.3. Создание модели дистанционного мониторинга детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в амбулаторном звене**

На основании полученных результатов была разработана уникальная модель дистанционного наблюдения пациентов, которую возможно применить в амбулаторном звене, что позволит практикующему врачу-специалисту более точно и качественно оценить компенсацию углеводного обмена, и спрогнозировать риски микро- и макрососудистых осложнений индивидуально для каждого пациента (рисунок 4.3.1.).



Примечание: \* – Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 2019

Рисунок 4.3.1 – Амбулаторная дистанционная модель наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа для достижения компенсации СД

Таким образом, пациентам с СД 1 типа, не достигшим целевых значений гликемического контроля и HbA1c, рекомендуется регулярно использовать технологии НМГ с дистанционным наблюдением и отправкой гликемических отчетов с периодичностью один раз в две недели вплоть до достижения качественного контроля над СД, что будет способствовать улучшению качества жизни и удовлетворенности лечением.

Данная модель может быть рекомендована для внедрения в систему обязательного медицинского страхования как альтернативный и дополнительный метод наблюдения пациентов с СД 1 типа, что существенно сократит временные затраты врача-специалиста (педиатра, детского эндокринолога) и больного, а также уменьшит финансовые затраты государства на данную когорту пациентов в долгосрочной перспективе.

## ГЛАВА V

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведения исследования у всех пациентов был проведен анализ длительности заболевания СД 1 типа, в результате которого было выявлено, что стаж СД не оказывает влияния на компенсацию или декомпенсацию углеводного обмена, а лишь частота самоконтроля и приверженность больного к лечению и рекомендациям врача играет в этом вопросе важную роль. Однако, стаж заболевания оказывает влияние на возникновение и тяжесть микро- и макрососудистых осложнений, что вполне очевидно, так как хронические осложнения выявляются чаще по мере увеличения длительности заболевания.

Наиболее частым осложнением СД среди участников нашего исследования явилась диабетическая полинейропатия (88,3% всех обследуемых), диабетическая ретинопатия регистрировалась в 50% случаев и наименее часто встречалась диабетическая нефропатия (24,1%), что сопоставимо с частотой встречаемости данных осложнений среди больных СД в последнем статистическом отчете IDF (2017г) [75], а также в аналитическом отчете клинико-метаболического мониторинга СД на территории РФ за 2018 г. Так зарегистрированная распространенность синдрома диабетической периферической нейропатии колеблется в диапазоне от 16% до 66%, а распространенность любой формы ретинопатии у лиц с СД составляет 35%.

Уровень HbA<sub>1c</sub> на начальном этапе проведения исследования был выше целевых значений у всех пациентов, что свидетельствовало о хронической гипергликемии и выраженной декомпенсации заболевания. Другие показатели гликемического контроля, такие как, уровень глюкозы натощак (ммоль/л), гликемия перед сном (ммоль/л), средний уровень гликемии (ммоль/л), процент гликемии в пределах целевого диапазона (time in range) и др., также были сопоставимы и не достигали целевых значений компенсации, что

соответствовало общей картине заболеваемости. В 2018 году в Томской области зарегистрировано 1546 человек с СД 1 типа, что на 4% выше, чем в 2017 году; продолжительность жизни при этом в Томской области среди пациентов, страдающих СД 1 типа, сократилась в среднем до 45,9 лет (Аналитический отчет клинико-метаболического мониторинга СД на территории РФ за 2018 г.).

По результатам проведенного исследования было выявлено достоверное снижение среднего уровня гликемии и глюкозы натощак в первых двух группах, что демонстрирует улучшение гликемического контроля среди этих групп пациентов. В группе базисно-болюсного режима данные показатели не имели положительной динамики, а средний уровень гликемии даже имел тенденцию к увеличению на 0,54 ммоль/л, что подтверждало отсутствие компенсации СД при использовании традиционной схемы терапии инсулином. Следует отметить, что первые две группы — это пациенты, использующие помповую инсулинотерапию, что оказывает существенную роль в достижении контроля заболевания. Так результатом исследования, проведенного профессором Дж. Пикапом и его командой ученых, стало преимущество непрерывной подкожной инфузии инсулином (НПИИ) в сравнении со стандартной схемой инсулинотерапии, что выражалось более низкими показателями среднего уровня гликемии на 1 ммоль/л у пациентов на инсулиновой помпе, что согласуется с данными нашего исследования [95]. Отмечалось также уменьшение средней суточной дозы инсулина на 7 ЕД/сут, что сопоставимо с нашими данными, полученными в группе дистанционного наблюдения, однако снижения СДИ в группе очного наблюдения и базисно-болюсного режима добиться не удалось. В группе очного наблюдения (группа 2) СДИ увеличилась на 4 Ед/сут, что, вероятнее всего, также повлияло на показатель частоты гипогликемических явлений, который составил в данной группе 3 эпизода в нед. Однако, в динамике частота эпизодов гипогликемии в группе 2 сократилась, а в группе 3 динамики этого параметра отмечено не было. Низкая частота гипогликемии в группе дистанционного наблюдения, вероятнее всего, связана с использованием непрерывного мониторинга на протяжении всего исследования, так как

позволяет выявлять серьезные ночные гипогликемии и предотвращать их возникновение. Согласно клиническим практическим рекомендациям 2018 года в Канаде, созданных на основе проведенного клинического исследования, для предотвращения риска тяжелой гипогликемии режим НПИИ предпочтительнее чем режим многократных ежедневных инъекций инсулина [71], что подтверждают результаты нашего исследования.

При проведении мета-анализа среди 17 исследований по СД 1 типа отмечались сопоставимые показатели гипогликемических событий между пациентами на НПИИ и, использующих режим МЕИ [92], что также сопоставимо с нашими результатами. При этом суточная потребность в инсулине была ниже у больных на помповой инсулинотерапии, что согласуется с результатами проведенного исследования.

Стоит отметить высокую частоту самоконтроля уровня глюкозы крови у пациентов базисно-болюсного режима, которая в сутки составляла 9 измерений, что обусловлено не достижением компенсации СД и повышенной тревожностью детей и родителей, зарегистрированной по опросникам качества жизни у данной группы больных.

Среди всех групп отмечалась высокая частота гипергликемических явлений, однако в сравнительном аспекте частота гипергликемии была ниже в группе дистанционного наблюдения – до 14 раз в нед. В динамике исследования частота гипергликемических явлений достоверно снижалась в группах помповой инсулинотерапии, а тенденция к повышению имела место в группе базисно-болюсного режима.

Достоверные изменения коснулись и таких показателей, как время нахождения гликемии выше, ниже или в пределах целевого диапазона. Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторированию гликемии у больных сахарным диабетом» (2015г., под ред. Шестаковой М.В.) [37], данный показатель у детей с СД 1 типа должен составлять не менее 60 %, что свидетельствует о динамике компенсации заболевания. Параметр time in range (TIR), отображающий время нахождения

пациента в целевом диапазоне гликемии, достиг рекомендованного уровня в группе дистанционного наблюдения и значительно повысился в группах очного наблюдения и интенсифицированной терапии.

По результатам проведенного исследования показатели гликемического контроля были ниже именно в группе дистанционного наблюдения, нежели в группах очного наблюдения и базисно-болюсного режима. Разница в показателях между группами дистанционного и очного наблюдения была незначительной, что обусловлено использованием помповой инсулинотерапии в обеих группах, однако являлась достоверной. Показатели группы интенсифицированной инсулинотерапии не всегда имели положительную динамику, что свидетельствует об отсутствии достижения компенсации и сохранения хронической гипергликемии у данной когорты пациентов. Множество исследований доказывает эффективность и преимущество помповой инсулинотерапии перед базисно-болюсным режимом, а постоянное использование НМГ как неотъемлемой части инсулиновой помпы приводит к более выраженному эффекту в достижении компенсации заболевания. Так в российском исследовании под руководством профессора А.В. Древаля (2017 г.) было выявлено значительное преимущество помповой инсулинотерапии - отмечалось снижение суточной дозы инсулина в среднем на 18,4% за 6 мес., а также снижение уровня HbA1c на 1,3% за тот же период [27]. Сравнение режима НПИИ и МЕИ в другом российском исследовании также продемонстрировало более стойкую компенсацию СД, и снижение частоты кетоацидоза в группе у пациентов, использующих НПИИ [11].

Ряд зарубежных исследований демонстрируют лучший контроль гликемии и улучшение качества жизни у пациентов с СД, использующих НПИИ. В исследовании «REPOSE» (2017 год), проведенном британскими учеными, за два года наблюдения пациентов с СД 1 типа выявлено снижение HbA1c на 0,85% в сравнении с больными на интенсифицированной терапии, где снижение HbA1c было лишь на 0,42% [99]. Научная работа, проведенная в Австралии группой ученых, также пришла к выводу, что режим НПИИ предпочтительнее в

сравнении с МЕИ для пациентов с СД 1 типа, так как способствовало снижению HbA1c на 0,3% и предотвращению тяжелых гипогликемий в ночное время [52].

Важным и основным показателем, характеризующим уровень компенсации СД, в нашем исследовании, как и в множестве других российских и зарубежных работах, явился HbA1c. По результатам исследования показатель HbA1c в группе дистанционного мониторинга уменьшился на 1,6%, в группе очного наблюдения на 0,6%, а в группе базисно-болюсного режима увеличился на 0,35% за год наблюдения. Улучшение данного параметра за счет использования помповой инсулинотерапии является очевидным в настоящее время в виду вышеперечисленных исследований, доказывающих ее эффективность.

Данные об эффективности удаленного наблюдения пациентов с СД 1 типа в других публикациях представлены недостаточно, однако изучение этого вопроса является актуальной темой некоторых исследований. В исследовании мы получили значительные результаты, отражающие гликемический контроль пациентов, в группе дистанционного наблюдения в сравнении с другими группами участников исследования. Полученные результаты частично сопоставимы с результатами одного из немногих американских исследований по изучению эффективности дистанционных консультаций для пациентов с СД 1 типа [101]. Так в данном исследовании пациенты удаленно передавали отчеты об уровне их гликемии, на основе которых создавалась уникальная электронная база. После введения данной электронной базы и проведения дистанционных консультаций доля пациентов с выраженной гипергликемией снизилась на 36%; около 96% медицинских работников отметили необходимость и эффективность работы дистанционного наблюдения. Другая научная работа Стэнфордского университета подтвердила эффективность дистанционного мониторинга как инструмента для предотвращения и снижения риска развития тяжелых гипогликемий, что сопоставимо с результатами нашего исследования [100].

Все пациенты в ходе исследования передавали данные своих отчетов об уровне гликемии благодаря устройствам НМГ, на основании которых рассчитывались индексы variability гликемии с помощью

[<https://www.phc.ox.ac.uk/research/technology-outputs/easygv>].

Анализ величины показателей variability гликемии представляет определенную сложность, т.к. на сегодняшний день нет общепринятых норм для каждого из коэффициентов. При исследовании 44 лиц без нарушений углеводного обмена и с СД группой ученых были получены следующие референсные значения в виде среднего (стандартного отклонения): стандартное отклонение (SD) гликемии – 1,5 (0,7) ммоль/л, индекс длительного повышения гликемии (CONGA) – 4,4 (0,6) ммоль/л, индекс лабильности гликемии (LI) – 0,4 (1,9) (ммоль/л)<sup>2</sup>/час, индекс риска гипогликемии (LBGI) – 3,5 (1,9), индекс риска гипергликемии (HBGI) – 0,4 (4,2), среднее значение риска (ADRR) гипо- и гипергликемических состояний – 0,4 (4,5), среднее суточных различий (MODD) гликемии – 0,8 (1,3) ммоль/л, средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE) – 1,4 (0,5) ммоль/л, скорость изменения гликемии (MAG) – 0,5 (2,2) ммоль/л/час [90]. Все полученные нами значения коэффициентов variability гликемии значительно превышают величины этих же коэффициентов, рассчитанных у здоровых людей, что соответствует более высоким уровням HbA1c и показателей гликемического контроля у этих же пациентов в сравнении с общепринятыми референсными значениями данных показателей у здоровых лиц без СД. Дети и подростки имели сопоставимые начальные показатели индексов variability гликемии, которые соответствовали наличию сахарного диабета 1 типа, и превышали нормогликемические значения.

В зарубежном исследовании по изучению variability гликемии (VG) у пациентов с СД 1 типа было отмечено достоверное снижение показателя стандартного отклонения (SD) ( $p=0,011$ ) у пациентов на НПИИ в течение 6 месяцев наблюдения, что согласуется с данными нашей научной работы, где также было выявлено значительное снижение SD у детей и подростков на помповой инсулинотерапии [76]. Помимо параметра SD, отмечалось снижение индекса MAGE ( $p=0,016$ ), характеризующего постпрандиальные колебания гликемии, и LI ( $p\leq 0,005$ ), как предиктора гипогликемии в группе НПИИ, что

подтверждается результатами проведенного исследования. Наиболее значительное снижение SD выявлено в группе дистанционного наблюдения, однако во всех трех группах данный показатель не превышал 4,0 ммоль/л, что говорит об отсутствии высокой вариабельности глюкозы.

Аналогичное нашему исследованию изучение ВГ было проведено в Лондоне британскими учеными, в котором по результатам было выявлено снижение всех индексов вариабельности гликемии у больных, использующих НППИИ, в сравнении с пациентами на МЕИ [72]. Достоверное уменьшение было выявлено у индексов SD, LI, HBGI, ADRR, MODD, MAGE, Mvalue, MAG; индексы CONGA и LBGI не имели достоверной разницы в зарубежном исследовании.

В нашей научной работе низкий уровень индекса LBGI был отмечен в группе базисно-болюсного режима, что определяет низкий риск гипогликемических состояний, однако такое низкое значение компенсируется наиболее высоким индексом HBGI в данной группе и риском кетоацидотических состояний. Высокий риск гипогликемий имели пациенты из группы очного наблюдения, что, скорее всего, связано с увеличением средней суточной дозы инсулина именно среди этих больных. Наиболее высокий риск возникновения жизнеугрожающих состояний (кетоацидоза и тяжелой гипогликемии) ADRR был отмечен в группе 3, что заставляет обратить особое внимание на данную когорту пациентов.

В настоящее время особое внимание уделяется индексу риска гипогликемии (LBGI), так как доказана его прогностическая роль в развитии тяжелых гипогликемических явлений. Так, в исследовании Рама Чандран Сюреша (Rama Chandran Suresh and etc., 2018 год) и его команды при сравнении HbA1c и индексов ВГ, в частности, предиктора гипогликемии – LBGI, было отмечено высокое влияние именно данного индекса на прогноз гипогликемических явлений [50]. Совместный анализ HbA1c и индексов LBGI, HBGI и ADRR позволяет более точно спрогнозировать развитие опасных ситуаций и выход гликемии за пределы ее целевых значений.

Показатель MAGE характеризует постпрандиальные колебания глюкозы крови и позволяет оценивать болюсные дозировки инсулина и диетотерапию. Отмечена высокая корреляция данного индекса со значением MODD, оценивающий межсуточные колебания гликемии [98]. Нами выявлено достоверное уменьшение данных индексов к концу исследования у детей и подростков на НПИИ, что свидетельствовало о более плавной гликемической кривой и снижении межсуточной вариабельности глюкозы крови. В группе пациентов, использующих шприц-ручки инсулинов, отмечалось достоверное повышение данных индексов, определяя высокие колебания гликемии и недостаточный контроль диеты и болюсных дозировок инсулина.

Параметр Mvalue отображает качество контроля гликемии, однако выбор целевых значений, или «идеальной гликемии», остается за исследователем, т. к. для разных когорт обследуемых нормой будет являться разное значение гликемии. В исследовании 2017 года была выявлена корреляция данного индекса с развитием микрососудистых осложнений СД, в частности ретинопатии и микроальбуминурии, а также со средним уровнем гликемии [48]. В нашем исследовании Mvalue был наиболее высоким в группе базисно-болюсного режима, что, скорее всего, связано с более высокой частотой измерения глюкозы крови в виду отсутствия постоянного НМГ, и тем самым свидетельствует о высоком риске развития микрососудистых осложнений у данной группы пациентов.

В исследовании Академического Медицинского Центра (Department of Internal Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands, 2010 год) индекс MAG был отмечен как предиктор летальности среди пациентов с СД, т. к. прогнозировал скорость изменения гликемии [69]. Было выявлено, что значения данного индекса наиболее прогностически верны, несмотря на уровень средней гликемии. Низкий уровень MAG в нашем исследовании выявлен в группе дистанционного наблюдения, высокий – в группе базисно-болюсного режима. Такие результаты заставляют обратить особое внимание на пациентов,

использующих режим интенсифицированной инсулинотерапии, как на группу высокого риска летальных исходов.

Использование нейросетевых моделей в медицине для прогнозирования течения заболеваний и их осложнений в настоящее время все больше приобретает актуальность. Ряд российских исследований доказали эффективность построения нейросетей в качестве системы поддержки принятия врачебных решений и диагностики и лечения ряда кардиологических заболеваний [16,35]. Незначительная часть таких исследований затрагивает диабетологию. В одном исследовании было показано, что искусственная нейросеть с высокой точностью позволяет выявить пациентов различных групп риска относительно преддиабета, СД 2 типа и ожирения [38]. Также был сделан вывод о том, что нейросетевая модель позволяет при большом количестве параметров классифицировать пациента и экономить время на диагностику заболевания и его осложнений.

В другом исследовании искусственная нейронная сеть являлась инструментом ранней диагностики заболевания СД, и в результате проведенной работы чувствительность разработанной нейросетевой модели составила 89,5%, а специфичность 87,2%, что свидетельствует о возможности применения подобных методов прогнозирования течения заболевания, а также возможных осложнений [21].

Описанные научные работы доказывают возможность применения нейросетевых моделей как альтернативных методов диагностики и прогнозирования ряда заболеваний и их осложнений. В нашей работе нейросетевая модель представлена многослойным перцептроном с тремя скрытыми слоями и определенным количеством нейронов в каждом слое, которая позволила описать сложные нелинейные взаимосвязи между HbA1c и индексами ВГ. Построенная модель показала очень высокое значение коэффициента детерминации  $R^2=0,987$  и точность классификации до 97%, что свидетельствует о высокой достоверности прогнозирования компенсации заболевания по показателям ВГ.

Преимущества дистанционного наблюдения при использовании технологий НМГ с расчетом индексов ВГ недостаточно описаны в современной литературе. Однако, можно с уверенностью утверждать, что дистанционное наблюдение пациентов с СД позволяет оценивать индексы вариабельности гликемии и качество контроля гликемии. В нашем исследовании отмечена выраженная положительная динамика у пациентов дистанционного мониторинга в сравнении с группой очного наблюдения, что не отрицает улучшение показателей гликемического контроля и ВГ в обеих группах. Можно предполагать, что именно постоянный непрерывный мониторинг способствует качественному контролю над заболеванием и приводит к длительной компенсации СД. Однако именно дистанционное наблюдение больных приводит к более комфортному образу жизни, снижает тревожность и обеспечивает высокую комплаентность пациентов.

Данные результаты отражены в нашем исследовании при проведении оценки качества жизни (КЖ) пациентов на различных схемах наблюдения и инсулинотерапии. Отмечалось снижение общего КЖ и многих показателей в целом на начальном этапе исследования, что непосредственно связано с наличием СД. Ряд исследований подтверждает низкое качество жизни у пациентов с СД 1 типа по сравнению с общей популяцией [10,83]. Наиболее негативное влияние СД 1 типа было отмечено в отношении свободы питания, трудовой деятельности и физические возможностей, а также беспокойство и тревожность о будущем. Показатели КЖ по опроснику MOS SF 36 в большинстве были определены как «удовлетворительные» и «хорошие», что связано с использованием помповой инсулинотерапии изначально, и лишь в группе базисно-болюсного режима отмечались параметры «ниже среднего». Согласно анкетированию, на повседневный образ жизни чаще всего влияли болевые ощущения, связанные с необходимостью измерения гликемии и установки инфузионного набора инсулиновой помпы, а также психическое здоровье и тревожность, что чаще затрагивало родителей, нежели детей.

В ходе нашего исследования после годового наблюдения пациентов с СД 1 типа достоверное улучшение показателей КЖ отмечалось в группе дистанционного наблюдения и в группе очного наблюдения. Отмечалось увеличение физической активности пациентов и отсутствие влияния основного заболевания на выполнение физических нагрузок и повседневную деятельность.

Именно в группах НПИИ отмечалось снижение показателя интенсивности боли, что связано с уменьшением частоты проколов пальца для измерения глюкозы крови, а также частоты инъекций инсулина в сравнении с МЕИ. В исследовании, проведенном в Эндокринологическом научном центре г. Москвы, было выявлено улучшение КЖ как по показателю «Психический компонент здоровья» (MH), так и по шкале «Физический компонент здоровья» (PH) у пациентов, использующих помповую инсулинотерапию с НМГ, что согласуется с нашей работой [6]. Однако, ученые отмечают несколько завышенную тревожность пациентов данной группы, что связывают с большим объемом информации НМГ и необходимость обучения новым навыкам контроля над заболеванием.

В нашем исследовании социальные контакты среди обследуемых были достаточно высокие, не отмечалось снижение общения в коллективе, связанного с заболеванием. Наблюдалась обратная тенденция увеличения общения среди всех пациентов, что, скорее всего, связано с психологической поддержкой больных внутри группы.

Именно в группе дистанционного наблюдения отмечалось снижение тревожности и беспокойства, особенно среди родителей, что свидетельствует об удовлетворенности схемой наблюдения больного и назначенной терапией СД, что, в свою очередь, приводит к повышению комплаентности у пациентов и следованию рекомендациям врача-специалиста.

Дети и подростки группы очного наблюдения не отметили значимых изменений, связанных с качеством жизни, однако начальные показатели были уже высокими. Стагнация этих параметров связана непосредственно с НПИИ и использованием высокотехнологических устройств таких, как инсулиновые

помпы. Положительное влияние НПИИ на КЖ описано в российском исследовании 2018 года, где было отмечено достоверное улучшение общей удовлетворенности лечением, социальной сферы деятельности и жизненная активность пациента, уменьшились эмоциональные проблемы и жалобы физического характера [2].

В группе базисно-болюсного режима отмечалось снижение КЖ, особенно это касалось показателя «Интенсивности боли» (ВР) и параметра «Тревожности» в опроснике PedsQI Диабетический модуль 3.2. Стоит отметить, что родители чаще оценивали КЖ своих детей хуже, чем дети, что, скорее всего, связано с тревожностью и беспокойством родителей за состояние здоровья своих детей без возможности удаленного контроля уровня гликемии. Уровень тревожности у родителей в группе дистанционного наблюдения снизился к концу исследования, что обусловлено использованием непрерывного регулярного дистанционного контроля и технологий НМГ у своих детей. Зарубежное исследование по изучению влияния телемедицины на КЖ не выявило значительного улучшения параметров КЖ у пациентов, использующих телемедицинские технологии, однако ухудшения и негативного воздействия на повседневную деятельность и эмоциональный статус пациентов с СД также выявлено не было [109]. Одно из немногочисленных зарубежных исследований показало снижение уровня HbA1c и увеличение показателей КЖ у пациентов на дистанционном наблюдении, однако после завершения исследования детям и подросткам данной группы было трудно поддерживать достигнутый контроль гликемии [81].

Касательно экономической эффективности дистанционного мониторинга стоит отметить малое количество литературных данных об этом вопросе. Зарубежное исследование продемонстрировало экономическую эффективность дистанционного наблюдения пациентов с СД, имеющих такое осложнение, как диабетическая стопа. В результате ученым удалось добиться снижения экономических затрат на 25,5 тыс. долл. США в пересчете на последующие 5 лет жизни пациентов при достижении компенсации углеводного обмена [57]. В нашем исследовании стоимость дистанционной схемы наблюдения пациентов с

СД 1 типа для достижения целевых значений гликемии и HbA1c оказалась дешевле в сравнении с другими видами инсулинотерапии и схемами наблюдения. Однако в проведенном нами исследовании были учтены лишь прямые медицинские затраты, а непрямые медицинские и немедицинские затраты не приемлемы для исследуемой когорты пациентов (дети и подростки с СД 1 типа), т. к. листы нетрудоспособности не выписываются на детское население. При этом достижение целевых значений уровня гликемии, как показателей компенсации, ведет к уменьшению экстренных госпитализаций пациентов, снижению риска возникновения микро- и макрососудистых осложнений СД, а также к качественному образу жизни. Снижение экономических затрат отмечено в американском исследовании, в котором на дистанционное наблюдение затрачивалось 681,82 долл. США против 1131,07 долл. США стандартного наблюдения пациентов с СД с учетом достижения компенсации углеводного обмена [65].

Таким образом, из всего вышеперечисленного, можно сделать вывод о том, что дистанционное наблюдение пациентов с СД 1 типа не только клинико-метаболически эффективно и приводит к снижению основных показателей гликемического контроля (HbA1c), но и экономически эффективно в связи со снижением затрат для достижения компенсации заболевания и снижения риска осложнений в дальнейшем. Подсчет индексов вариабельности гликемии позволяет более точно спрогнозировать течение заболевания и обеспечить персонализированный подход в лечении пациентов, что также возможно при использовании дистанционного наблюдения. При этом дистанционное наблюдение способствует повышению показателей КЖ и является достаточно комфортным для больных СД 1 типа, что повышает комплаентность пациентов и их приверженность к лечению.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с сахарным диабетом 1 типа независимо от режима инсулинотерапии в 81% случаев не достигают целевых значений гликемии, что соответствует высокому уровню гликированного гемоглобина, который в среднем составил 9,2%.

2. Комплексный анализ индексов вариабельности гликемии, полученных с помощью технологий непрерывного мониторинга гликемии, позволяет с высокой точностью до 97% спрогнозировать уровень компенсации сахарного диабета 1 типа и его клиническое течение в сравнении со стандартными методами оценки степени компенсации

3. Степень компенсации углеводного обмена при сахарном диабете 1 типа определяется не только общепринятыми показателями заболевания (гликированный гемоглобин, гликемия натощак), но и многофакторным влиянием индексов вариабельности гликемии (SD, CONGA, LI, LBGI, HBGI, ADRR, MAGE, MODD, Mvalue, MAG), которые определяют уровень риска развития микрососудистых осложнений и жизнеугрожающих состояний.

4. Применение технологий непрерывного мониторинга гликемии независимо от режима инсулинотерапии оказывает более значимое влияние на улучшение интегральных параметров качества жизни (PF, RP, BP, GH, VT, SF, RE, Mh, PH, MH) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа по сравнению с самостоятельным контролем гликемии крови.

5. Метод дистанционного наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа способствует повышению удовлетворенности лечением в среднем на 15% и снижению уровня тревожности на 13%, что в целом повышает комплаентность детей и подростков с данной нозологией.

6. Модель дистанционного амбулаторного наблюдения больных с сахарным диабетом 1 типа является более финансовозатратной, но при этом

способствует достижению адекватного гликемического контроля (уменьшение гликированного гемоглобина на 1,6% и среднего уровня гликемии на 1,97 ммоль/л), что в перспективе приводит к улучшению качеству жизни пациентов.

7. Дифференцированная и интегрированная амбулаторная дистанционная модель наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа, основанная на оценке индексов вариабельности гликемии, обеспечивает персонализированный подход в достижении целевых значений компенсации углеводного обмена

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В амбулаторных условиях рекомендовано использовать методы непрерывного мониторинга гликемии с последующим расчетом индексов variability гликемии с целью определения уровня компенсации углеводного обмена и прогнозирования риска микрососудистых осложнений и жизнеугрожающих состояний сахарного диабета 1 типа.

2. Внедрение амбулаторной дистанционной модели наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа как альтернативной услуги в систему обязательного медицинского страхования позволит обеспечить персонализированный подход в терапии больного с сахарным диабетом 1 типа.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЛТ - Аланинаминотрансфераза

АСТ - Аспартатаминотрансфераза

ИВГ – индексы variability гликемии

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

КЖ – качество жизни

ВГ – variability гликемии

ЛПНП–липопротеины низкой плотности

ЛПВП–липопротеины высокой плотности

ЛПОНП–липопротеины очень низкой плотности

МЕИ – многократные ежедневные инъекции инсулина

НМГ –непрерывный мониторинг гликемии

НПИИ – непрерывная подкожная инъекция инсулина

СД – сахарный диабет

СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа

СРБ - С-реактивный белок

ТГЦ – триглицериды

ВР – Показатель качества жизни «Интенсивность боли»

Са– кальций

GH – Показатель качества жизни «Общее состояние здоровья»

HbA<sub>1c</sub> - гликированный гемоглобин

К – калий

МН – Показатель качества жизни «Психический компонент здоровья»

Mh– Показатель качества жизни «Психическое здоровье»

Na – натрий

P- фосфор

PedsQI – Опросник качества жизни «Pediatric Quality of Life Inventory»

PF – Показатель качества жизни «Физическое функционирование»

PH – Показатель качества жизни «Физический компонент здоровья»

RE – Показатель качества жизни «Ролевое эмоциональное функционирование»

RP – Показатель качества жизни «Ролевое функционирование»

SF – Показатель качества жизни «Социальное функционирование»

SF MOS 36 – опросник качества жизни «Методы оценки качества жизни, связанного со здоровьем и психоэмоционального статуса пациентов»

VT – Показатель качества жизни «Жизненная активность»

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, S1. – С. 1–211.
2. Батрак, Г.А. Опыт применения помповой инсулинотерапии: клиническая эффективность и влияние на качество жизни пациентов / Г.А. Батрак, О.И. Калаева // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 40–43.
3. Дедов, И.И. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева // Сахарный диабет. – 2010. – № 5. – С. 1–8.
4. Дедов, И.И. Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2012)»: результаты подпрограммы «Сахарный диабет» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2013. – Vol. 16, N 2S. – P. 3–5.
5. Затраты рабочего времени врачей-специалистов на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях / В.И. Стародубов, И.М. Сон, М.А. Иванова и др. // Менеджер здравоохранения. – 2016. – № 2. – С. 6–12.
6. Ибрагимова, Л.И. Эффективность обучения и качество жизни у больных сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии / Л.И. Ибрагимова, Ю.И. Филиппов, А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 35–40.
7. Иванова, М.А. Анализ обеспеченности и деятельности врачей-педиатров участковых за период 2008–2012 гг. / М.А. Иванова, Т.А. Соколовская // Поликлиника. – 2015. – № 4. – С. 34–37.

8. Инсулиновая помпа: помощь врачу и пациенту для эффективного управления диабетом / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева, Д.Н. Лаптев. – Москва, 2016. – 128 с.

9. Исследование качества жизни в педиатрии: разработка русской версии опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales для оценки качества жизни детей 8–12 лет / Т.П. Никитина, А.В. Киштович, Е.И. Моисеенко и др. // Вестник Межнародного центра исследования качества жизни. – 2003. – № 1. – С. 35–44.

10. Качество жизни больных сахарным диабетом 1 типа молодого возраста / Ю.А. Шишкова, О.Г. Мотовилин, С.И. Дивисенко и др. // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 43–47.

11. Кисельникова, О.В. Помповая инсулинотерапия у детей с сахарным диабетом I типа в Ярославском регионе / О.В. Кисельникова, Л.И. Мозжухина, В.В. Туз // Пятые Пичугинские чтения. Актуальные проблемы современной педиатрии: материалы Российской научно-практической конференции. – Пермь, 2017. – С. 245–250.

12. Климонтов, В.В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений / В.В. Климонтов, Н.Е. Мякина // Сахарный диабет. – 2014. – № 2. – С. 76–82.

13. Крысанов, И.С. Фармакоэкономика сахарного диабета / И.С. Крысанов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – № 1. – С. 42–47.

14. Куликов, А.Ю. Сахарный диабет: фармакоэкономический анализ высокочастотной нозологии / А.Ю. Куликов // Новая аптека. – 2009. – № 4. – С. 59–61.

15. Лаптев, Д.Н. Преимущество помповой инсулинотерапии и систем мониторинга гликемии в реальном времени в отношении снижения частоты эпизодов гипогликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Д.Н. Лаптев // Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 24–30.

16. Литвин А.А. Системы поддержки принятия решений в диагностике и лечении острого панкреатита / А.А. Литвин, О.Ю. Реброва // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – Т. 48, № 2. – С. 10–17.

17. Махалин, В.Н. Стратегии развития фармацевтической промышленности в соответствии с потребностями здравоохранения в России / В.Н. Махалин, П.А. Костромин // Вестник университета. – 2016. – № 2. – С. 11–15.

18. Мельникова, О.Г. Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) – результаты 30-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 2 типа / О.Г. Мельникова // Сахарный диабет. – 2008. – № 4. – С. 90–91.

19. Методические рекомендации по способам оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в дневных стационарах на основе групп заболеваний, в том числе клинко-статистических групп (КСГ) и клинко-профильных групп (КПГ) за счет средств системы обязательного медицинского страхования // Заместитель главного врача. – 2014. – Т. 92, № 1. – С. 120–143.

20. Мунтян, И.А. Анализ затрат рабочего времени участкового врача-педиатра, оказывающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях / И.А. Мунтян, Л.А. Карасева // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5–6. – С. 218–221.

21. Мустафаев, А.Г. Применение искусственных нейронных сетей для ранней диагностики заболевания сахарным диабетом / А.Г. Мустафаев // Кибернетика и программирование. – 2016. – № 2. – С. 1–7.

22. Недогода, С.В. Сравнительная оценка применения аналогов инсулина у больных сахарным диабетом в Российской Федерации / С.В. Недогода, А.В. Сабанов, И.Н. Барыкина // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 51. – С. 4–11.

23. Нейросетевая модель прогнозирования компенсации сахарного диабета на основе индексов вариабельности гликемии / Ю.Г. Самойлова, М.В. Кошмелева, О.С. Кобякова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 155.

24. Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства: постановление Правительства Москвы от 24 февраля 2010 г. N 163-ПП [Электронный ресурс]. – ГАРАНТ.РУ, 2010. – URL: <http://www.garant.ru/hotlaw/moscow/232771/#ixzz5hbWjwthZ>.

25. Определение нагрузки врача, времени, затраченного на выполнение должностных обязанностей и оплаты труда медицинских работников / Е.М. Долгова, Ю.А. Машенцева, Е.Н. Попова, П.А. Железников // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 10. – С. 1120.

26. Петеркова, В.А. Помповая инсулинотерапия в педиатрической практике / В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева, А.О. Емельянов // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 5. – С. 44–48.

27. Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирование гликемии: опыт клинической практики в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи / А.В. Древаль, И.А. Барсуков, Т.П. Шестакова и др. // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 3–8.

28. Постановление правительства Российской Федерации от 19 декабря 2016 г № 1403 "О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов" // Обязательное медицинское страхование в Российской Федерации. – 2017. – № 1. – С. 72.

29. Приказ Минздрава России от 02.06.2015 № 290Н "Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача – акушера-гинеколога" // Заместитель главного врача. – 2015. – Т. 114, № 11. – С. 134–135.

30. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 19 декабря 2016 г № 973н "Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-кардиолога,

врача-эндокринолога, врача-стоматолога-терапевта" // Обязательное медицинское страхование в российской федерации. – 2017. – № 1. – С. 75–76.

31. Программа помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо» / И.И. Дедов, В.А. Петеркова, А.В. Карпушкина и др. // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 2. – С. 50–54.

32. Распространенность и заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа в Российской Федерации в 2018 г. / О.Б. Безлепкина, Е.Б. Башнина, Г.А. Галкина и др. // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 30–32.

33. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Ю.И. Сунцов и др. // Сахарный диабет. – 2013. – № 2S. – С. 2–48.

34. Сунцов, Ю.И. Сравнительная характеристика затрат на лечение СД-2 традиционными сахароснижающими средствами и комбинированной терапии Вилдаглиптином / Ю.И. Сунцов, М.В. Шестакова // Поликлиника. – 2011. – № 1. – С. 25–28.

35. Усков, В.М. Применение нейронного моделирования в диагностике и лечении осложнений инфаркта миокарда / В.М. Усков, М.В. Усков // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. 13, № 2. – С. 18–20.

36. Фармакоэпидемиологический анализ потребления сахароснижающих лекарственных средств у больных сахарным диабетом 2 типа в городе Москве / М.Ф. Калашникова, Д.Ю. Белоусов, Ю.И. Сунцов и др. // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 32–46.

37. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторуванию гликемии у больных сахарным диабетом. Проект / М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, Ю.И. Филиппов и др. // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 55–78.

38. Шишко, О.Н. Применение искусственной нейросети в диагностике сахарного диабета, его осложнений и предиабета / О.Н. Шишко, О.С. Спиридонова // Здоровоохранение (Минск). – 2016. – № 7. – С. 19–25.

39. Экономические аспекты сахарного диабета в отечественной практике / В.В. Омеляновский, М.В. Шестакова, М.В. Авксентьева, В.И. Игнатьева // Медицинские технологии оценка и выбор. – 2015. – Т. 22, № 4. – С. 43–60.

40. Экономический анализ перевода детей и подростков республики Татарстан, страдающих сахарным диабетом первого типа, на помповую инсулинотерапию / Ф.В. Валеева, М.Р. Шайдуллина, Ю.В. Исхакова и др. // Проблемы эндокринологии. – 2012. – Т. 58, № 2. – С. 23.

41. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation / С.М. McDonnell, S.M. Donath, S.I. Vidmar et al. // Diabetes Technol. Ther. – 2005. – Vol. 7, N 2. – P. 253–263.

42. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects / F.R. Kaufman, L.C. Gibson, M. Halvorson et al. // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24, N 12. – P. 2030–2034.

43. Acceptability and utility of the mySentry remote glucose monitoring system / K. Kaiserman, B.A. Buckingham, G. Prakasam et al. // J. Diabetes Sci. Technol. – 2013. – Vol. 7, N 2. – P. 356–361.

44. Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data / B.P. Kovatchev, D.J. Cox, A. Kumar et al. // Diabetes Technol. Ther. – 2003. – Vol. 5, N 5. – P. 817–828.

45. Assessment of glucose variability in subjects with prediabetes / N. Chakarova, R. Dimova, G. Grozeva, T. Tankova // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2019. – Vol. 151. – P. 56–64.

46. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation / E.A. Ryan, T. Shandro, K. Green et al. // Diabetes. – 2004. – Vol. 53, N 4. – P. 955–962.

47. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality / T.J. Orchard, D.M. Nathan, B. Zinman et al. // JAMA. – 2015. – Vol. 313, N 1. – P. 45–53.

48. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes with Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial / J.M. Lachin, I. Bebu, R.M. Bergenstal et al. // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40, N 6. – P. 777–783.

49. Benefits of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Therapy in Preschool Children / Y. Levy-Shraga, L. Lerner-Geva, D. Modan-Moses et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2013. – Vol. 121, N 4. – P. 225–229.

50. Beyond HbA1c: Comparing Glycemic Variability and Glycemic Indices in Predicting Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes / S. Rama Chandran, W.L. Tay, W.K. Lye et al. // *Diabetes Technol. Ther.* – 2018. – Vol. 20, N 5. – P. 353–362.

51. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / D.T. Golicki, D. Golicka, L. Groele, E. Pankowska // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51. – P. 233–240.

52. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus [Electronic resource] / M.L. Misso, K.J. Egberts, M. Page et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – N 1. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005103.pub2>.

53. Cost effectiveness of telehealth for patients with long term conditions (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested economic evaluation in a pragmatic, cluster randomised controlled trial [Electronic resource] / C. Henderson, M. Knapp, J.L. Fernández et al. // *BMJ*. – 2013. – Vol. 346. – URL: <http://www.bmj.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=23520339>.

54. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes [Electronic resource] / R.B. McQueen, S.L. Ellis, J.D. Campbell et al. // *Cost. Eff. Resour. Alloc.* – 2011. – Vol. 9. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3180394>.

55. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in type 1 diabetes: a systematic review / S. Roze, J. Smith-Palmer, W. Valentine et al. // *Diabet. Med.* – 2015. – Vol. 32. – P. 1415–1424.

56. Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy with Low Glucose Suspend Versus Standard Insulin Pump Therapy in Two Different Patient Populations with Type 1 Diabetes / S. Roze, J. Smith-Palmer, S. de Portu et al. // *Diabetes Technol. Ther.* – 2016. – Vol. 18, N 2. – P. 75–84.

57. Cost-effectiveness of telemonitoring screening for diabetic foot ulcer: a mathematical model / C. Boodoo, J.A. Perry, G. Leung et al. // *CMAJ Open.* – 2018. – Vol. 6, N 4. – P. E486–E494.

58. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: a systematic review / C.S. Ng, J.Y. Lee, M.P. Toh, Y. Ko // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 105, N 2. – P. 151–163.

59. Davis, W.A. Cardiovascular risk prediction in adults with type 1 diabetes: the Fremantle Diabetes Study / W.A. Davis, T.M. Davis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 90. – P. e75–78.

60. Dean, J. Organising care for people with diabetes and renal disease / J. Dean // *J. Ren. Care.* – 2012. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 23–29.

61. Design and rationale of the IN CONTROL trial: the effects of real-time continuous glucose monitoring on glycemia and quality of life in patients with type 1 diabetes mellitus and impaired awareness of hypoglycemia / A.J. Cornelis, J.K. Susanne, H.S. Erik et al. // *BMC Endocr. Disord.* – 2015. – Vol. 15. – P. 42.

62. [Detection of hypoglycemia with the GlucoWatch biographer / K.R. Pitzer, S. Desai, T. Dunn et al. // \*Diabetes Care.\* – 2001. – Vol. 24, N 5. – P. 881–885.](#)

63. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study / R.H. Slover, J.B. Welsh, A. Criego et al. // *Pediatr. Diabetes.* – 2012. – Vol. 13, N 1. – P. 6–11.

64. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes / B.P. Kovatchev, E. Otto, D. Cox et al. // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29, N 11. – P. 2433–2438.

65. Evaluation of a Remote Monitoring System for Diabetes Control / B. Katalenich, L. Shi, S. Liu et al. // *Clin. Ther.* – 2015. – Vol. 37, N 6. – P. 1216–1225.

66. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial / T. Haak, H. Hanaire, R. Ajjan et al. // *Diabetes Therapy*. – 2017. – Vol. 8, N 1. – P. 55–73.

67. Fleishman V. Remote physiological monitoring: innovation in the management of heart failure [Electronic resource] / V. Fleishman, I.D. Sclar ; eds. E. Rudis, W. Everett. – NEHI Innovation Series, 2004. – URL: <https://www.nehi.net/publications/46-remote-physiological-monitoring-innovation-in-the-management-of-heart-failure/view>.

68. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030 / P. Zhang, X. Zhang, J. Brown et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 87, N 3. – P. 293–301.

69. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality / J. Hermanides, T.M. Vriesendorp, R.J. Bosman et al. // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, N 3. – P. 838–842.

70. Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR) / K. Eeg-Olofsson, J. Cederholm, P.M. Nilsson et al. // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1640–1646.

71. Glycemic Management in Adults With Type 1 Diabetes / A. McGibbon, L. Adams, K. Ingersoll et al. // *Can. J. Diabetes*. – 2018. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. S80–S87.

72. Glycemic Variability and Its Impact on Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes / M. Reddy, I.F. Godsland, K.D. Barnard et al. // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2015. – Vol. 10, N 1. – P. 60–66.

73. Greenwood, D.A. Telehealth Remote Monitoring Systematic Review: Structured Self-monitoring of Blood Glucose and Impact on A1C / D.A. Greenwood, H.M. Young, C.C. Quinn // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2014. – Vol. 8, N 2. – P. 378–389.

74. Häussler, B. Bisherige Versorgungsstudien – „WeißbuchDiabetes“ / B. Häussler, E.G. Hagenmeyer // *Der Diabetologe*. – 2006. – Vol. 2, Suppl. 1. – P. S27–S31.

75. IDF Diabetes Atlas [Electronic resource]. – 8th ed. – International Diabetes Federation, 2017. – URL: <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.

76. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine / D. Bruttomesso, D. Crazzolaro, A. Maran et al. // *Diabet. Med.* – 2008. – Vol. 25, N 3. – P. 326–332.

77. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: The Real Trend study / D. Raccach, V. Sulmont, Y. Reznik et al. // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32, N 12. – P. 2245–2250.

78. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed® Paradigm™ Veo system and the Vibe™ and G4® PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation [Electronic resource] / R. Riemsma, I. Corro Ramos, R. Birnie et al. // *Health Technol. Assess.* – 2016. – Vol. 20, N 17. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK348996>.

79. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) / UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352, N 9131. – P. 837–853.

80. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes / D.M. Nathan, P.A. Cleary, J.Y. Backlund et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, N 25. – P. 2643–2653.

81. Intensive remote monitoring versus conventional care in type 1 diabetes: A randomized controlled trial / L. Gandrud, A. Altan, P. Buzinec et al. // *Pediatr. Diabetes*. – 2018. – Vol. 19, N 6. – P. 1086–1093.

82. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, Suppl. 1. – P. S1–S2.

83. Jacobson, A.M. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes / A.M. Jacobson, M. de Groot, J.A. Samson // *Diabetes Care.* – 1994. – Vol. 17, N 4. – P. 267–274.

84. Kanakis, S.J. The business of insulin pumps in diabetes care: clinical and economic considerations / S.J. Kanakis, C. Watts, S.B. Leichter // *Clin. Diabetes.* – 2002. – Vol. 20, N 4. – P. 214–216.

85. Kovatchev, B.P. Diabetes technology: markers, monitoring, assessment, and control of blood glucose fluctuations in diabetes [Electronic resource] / B.P. Kovatchev // *Scientifica (Cairo).* – 2012. – Vol. 2012. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820631>.

86. Long-term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: a UK perspective / S. Roze, J. Smith-Palmer, W.J. Valentine et al. // *J. Med. Econ.* – 2016. – Vol. 19. – P. 236–242.

87. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability / F.J. Service, G.D. Molnar, J.W. Rosevear et al. // *Diabetes.* – 1970. – Vol. 19, N 9. – P. 644–655.

88. mHealth: new horizons for health through mobile technologies: second global survey on eHealth. Based on the findings of the second global survey on eHealth [Electronic resource] / WHO Global Observatory for eHealth. – World Health Organization, 2011. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44607>.

89. Molnar, G.D. Day-to-day variation of continuously monitored glycaemia: a further measure of diabetic instability / G.D. Molnar, W.F. Taylor, M.M. Ho // *Diabetologia.* – 1972. – Vol. 8, N 5. – P. 342–348.

90. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups / N.R. Hill, S.O. Nick, P. Choudhary et al. // *Diabetes Technol. Ther.* – 2011. – Vol. 13, N 9. – P. 321–328.

91. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial / J. Bolinder, R. Antuna, P. Geelhoed-Duijvestijn et al. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, N 10057. – P. 2254–2263.

92. Pala, L. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials / L. Pala, I. Dicembrini, E. Mannucci // *ActaDiabetol*. – 2019. – Vol. 56, N 9. – P. 973–980.

93. Patrick, H.B. Use of voice and video internet technology as an alternative to in person urgent care clinic visits / H.B. Patrick, D. Albert, F. Christine // *J. Telemed. Telecare*. – 2015. – Vol. 21, N 4. – P. 219–226.

94. Patterns of Glycemic Variability During a Diabetes Self-Management Educational Program / A. Joshi, A. Mitra, N. Anjum et al. // *Med. Sci. (Basel)*. – 2019. – Vol. 7, N 3. – P. E52.

95. Pickup, J. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials / J. Pickup, M. Mattock, S. Kerry // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324, N 7339. – P. 705.

96. Pickup, J.C. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data [Electronic resource] / J.C. Pickup, S.C. Freeman, A.J. Sutton // *BMJ*. – 2011. – Vol. 343. – URL: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d3805.long>.

97. Pickup, J.C. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion / J.C. Pickup, A.J. Sutton // *Diabet. Med*. – 2008. – Vol. 25, N 7. – P. 765–774.

98. Relationship between daily and day-to-day glycemic variability and increased oxidative stress in type 2 diabetes / M. Ohara, T. Fukui, M. Ouchi et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract*. – 2016. – Vol. 122. – P. 62–70.

99. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE) [Electronic resource] / REPOSE Study Group // *BMJ*. – 2017. – Vol. 356. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276869>.
100. Remote glucose monitoring in cAMP setting reduces the risk of prolonged nocturnal hypoglycemia / D.J. DeSalvo, P. Keith-Hynes, T. Peyser et al. // *Diabetes Technol. Ther.* – 2014. – Vol. 16, N 1. – P. 1–7.
101. Remote Monitoring and Consultation of Inpatient Populations with Diabetes / R.J. Rushakoff, J.A. Rushakoff, Z. Kornberg et al. // *Curr. Diab. Rep.* – 2017. – Vol. 17, N 9. – P. 70.
102. Roehr, B. Telehealth can be beneficial when used properly, say experts [Electronic resource] / B. Roehr // *BMJ*. – 2013. – Vol. 346. – URL: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f1995.long>.
103. Schlichtkrull, J. The M-Value, an index of blood-sugar control in diabetics / J. Schlichtkrull, O. Munck, M. Jersild // *Acta Med. Scand.* – 1965. – Vol. 177. – P. 95–102.
104. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek ; The Health Institute ; New England Medical Center. – Boston, 1993. – 316 p
105. Skyler, J.S. Diabetic complications. The importance of glucose control / J.S. Skyler // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 25, N 2. – P. 243–254.
106. The cost of type 1 diabetes: a nationwide multicentre study in Brazil / R.A. Cobas, M.B. Ferraz, A.S. Matheus et al. // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2013. – Vol. 91, N 6. – P. 389–464.
107. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus / D.M. Nathan, S. Genuth, J. Lachin et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329, N 14. – P. 977–986.

108. The Effect of Telehealth on Quality of Life and Psychological Outcomes Over a 12-Month Period in a Diabetes Cohort Within the Whole Systems Demonstrator Cluster Randomized Trial / S.P. Hirani, L. Rixon, M. Cartwright et al. // *JMIR Diabetes*. – 2017. – Vol. 2, N 2. – P. e18.
109. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system / T. Bailey, B.W. Bode, M.P. Christiansen et al. // *Diabetes Technol. Ther.* – 2015. – Vol. 17, N 11. – P. 787–794.
110. Ubl, S.J. Public policy implications for using remote monitoring technology to treat diabetes / S.J. Ubl // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2007. – Vol. 1, N 3. – P. 436–439.
111. Urbina E.M., Isom S., Bell R.A. et al SEARCH for Diabetes in Youth Study Group Burden of Cardiovascular Risk Factors Over Time and Arterial Stiffness in Youth With Type 1 Diabetes Mellitus: The SEARCH for Diabetes in Youth Study // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8, N 13. – P. e010150
112. Varni, J. The PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations / J. Varni, M. Seid, P. Kurtin // *Med. Care*. – 2001. – Vol. 39. – P. 800–812.
113. Ware, J.E. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual / J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller ; New England Medical Center Hospital ; Health Institute. – 5-th print. – Boston, 1994. – 190 p.

**ПРИЛОЖЕНИЯ****Приложение 1.**

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

**РЕГЛАМЕНТ**

**услуги дистанционного наблюдения пациентов с нарушениями углеводного обмена с использованием технологий непрерывного мониторинга гликемии**

\_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_

№ \_\_\_\_\_

г. Томск

**1. Общие положения**

Регламент оказания услуги (далее – «Регламент») регулирует отношения, возникающие в связи с оказанием услуги медицинским работником учреждения и Заказчиком (пациентом). Заказчиком данной услуги может выступать:

1. Лица, имеющие нарушения углеводного обмена
2. Лица, имеющие заболевание сахарный диабет 1 и (или) 2 типа

Настоящий Регламент разработан в соответствии с Приказом №965 н от 30 ноября 2017 года (зарегистрирован в Минюсте РФ от 09 января 2018 года за номером 49577) «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий», согласно которому медицинский работник оказывает медицинскую помощь с целью профилактики, сбора, анализа жалоб пациента и данных анамнеза, оценки эффективности

лечебно-диагностических мероприятий, медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента.

Заказ услуги является полным и безоговорочным согласием Заказчика с условиями настоящего Регламента, порядком и его изменениями. Заказ услуги также является согласием Заказчика оплатить услуги по ценам, действующим на день начала исполнения заказа согласно актуальному тарифному соглашению учреждения.

Предлагаемая услуга является медицинской услугой, оказываемой помимо системы добровольного медицинского страхования и на базе кабинета телемедицины и дистанционного консультирования ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Настоящий Регламент определяет порядок оказания Исполнителем услуги для Заказчика.

Под технологиями непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) подразумевается:

1. Система профессионального и персонального НМГ CareLink® (Компания Medtronic, Ирландия) с использованием сенсоров Enlite. Данная система комплектуется с инсулиновой помпой MiniMed Paradigm MMT-722 и MMT-754 VEO и трансмиттером MiniLink.

2. Система персонального НМГ Guardian® REAL-Time (Компания Medtronic, Ирландия) с использованием сенсоров Enlite. Данная система комплектуется с системой MiniMed 640G и трансмиттером MiniLink.

3. Система профессионального НМГ iPro™2 (Компания Medtronic, Ирландия) с использованием сенсоров Enlite, не требующая наличия инсулиновой помпы. В отличие от персонального мониторинга глюкозы, пациент не имеет доступа к данным во время использования iPro™2.

## **2. Протокол регламента**

Услуга может предоставляться только после очной первичной консультации Заказчика (пациента) без установки диагноза.

С помощью технологий НМГ Заказчик имеет возможность загружать данные на персональный компьютер и (или) специализированное программное обеспечение в виде гликемических графиков на координатной плоскости «время-уровень глюкозы», и в виде нативных, числовых данных об уровне гликемии в течение 24 часов.

В ходе консультации Заказчик передает полученные отчеты Исполнителю Услуги (врачу-специалисту) для получения рекомендации по диете, физической нагрузке и терапии. Полученные отчеты прикладываются к индивидуальной электронной регистрационной карте каждого Заказчика в рамках дистанционной консультации.

Исполнитель услуги (врач-специалист) проводит оценку полученных отчетов для выдачи Заказчику рекомендации по диете, физическим нагрузкам и основной терапии заболевания.

При анализе полученных отчетов внимание необходимо проведение показателей гликемии:

1. Гликемия натощак, ммоль/л
2. Гликемия перед сном, ммоль/л
3. Средний уровень гликемии, ммоль/л
4. Частота определения гликемии в сут.
5. Средняя суточная доза инсулина, Ед/сут
6. Частота гипогликемии в нед.
7. Частота гипергликемии в нед.
8. % гликемических событий, выше целевого диапазона гликемии
9. % гликемических событий в пределах целевого диапазона гликемии (time in range)
10. % гликемических событий ниже целевого диапазона гликемии
11. Стандартное отклонение (SD), ммоль/л– показатель, отражающий колебания гликемии;
12. Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л– показатель, анализирующий колебания внутрисуточной гликемии;

13. Индекс слабильности гликемии (LI), (ммоль/л)<sup>2</sup>/час – предиктор гипогликемии, отражает изменения гликемии в течение времени;

14. Индекс риска гипогликемии (LBGI) – отражает степень развития риска возникновения гипогликемических явлений;

15. Индекс риска гипергликемии (HBGI) - отражает степень развития риска возникновения гипергликемических явлений;

16. Среднее значение общего риска (ADRR) - отображает риск развития гипо- и гипергликемических событий;

17. Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л – отражает амплитуду всех колебаний гликемии за сутки, оценивает постпрандиальные колебания;

18. Оценка межсуточной ВГ (MODD), ммоль/л;

19. Качество контроля гликемии (Mvalue), ммоль/л – отражает качество контроля СД, чувствителен к гипогликемии;

20. Скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/час – является предиктором летальности.

В ходе проведения дистанционной консультации возможен запрос дополнительной информации (дневники самоконтроля уровня гликемии, питания и физической активности и другие документы) Исполнителем услуги от Заказчика для улучшения эффективности проводимой консультации и повышения ее качества.

Длительность проведения услуги проводится с учетом индивидуальных особенностей пациента и может составлять от 30 до 90 минут.

Алгоритм проведения дистанционной консультации состоит из основных общепринятых этапов, которые вносятся в индивидуальную электронную регистрационную карту пациента:

1. Паспортные данные
2. Сбор жалоб
3. Сбор анамнеза
4. Получение и интерпретация гликемического отчета

5. Получение рекомендаций

6. Выдача общего заключения по проведенной консультации

Все данные в ходе дистанционной консультации сохраняются в индивидуальной электронной регистрационной карте с использованием специализированного программного обеспечения и подписываются исполнителем услуги (врачом-специалистом)

Калькуляция стоимости услуги проводится с учетом особенностей лечебно-профилактических учреждений и расходов на коммунальные нужды.

*Должность руководителя*

*Подпись*

*Расшифровка подписи*

Согласовано:

\_\_\_\_\_ 201\_\_

*Состав других согласующих лиц определяется автором документа.*

ФИО исполнителя

Номер телефона исполнителя