

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

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Самойлова Юлия Геннадьевна

доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Кобякова Ольга Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии института последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Галкина Галина Александровна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии научно-исследовательского института акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2019 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) по адресу 634050, Томская область, г. Томск, ул. Московский тракт 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, <http://medlib.tomsk.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Саприна Татьяна Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) занимает особое место среди неинфекционных хронических заболеваний и является важной медико-социальной проблемой настоящего времени. 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 [Detection of hypoglycemia..., K.R. Pitzer et al. // *Diabetes Care*. – 2001], и инвазивностью и болезненностью данной процедуры. В связи с этим международные и отечественные рекомендации говорят о частом регулярном самоконтроле как о неотъемлемой части лечения СД [Алгоритмы..., под ред. И.И. Дедова // *Сахарный диабет*. - 2019; Introduction: Standards..., // *Diabetes Care*. – 2018].

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 в настоящее время уделяется индексам вариабельности гликемии [Вариабельность гликемии..., В.В. Климонтов // *Сахарный диабет*. – 2014].

Благодаря стремительному прогрессу телекоммуникационных технологий, появляется абсолютно новое направление в организации и оказании медицинской помощи населению – телемедицина. 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 значительные недостатки. 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 вариабельности 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 персонифицированного 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 вариабельности гликемии (стандартное отклонение (SD), ммоль/л; индекс длительного повышения гликемии ($CONGA$), ммоль/л; индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л)²/час; индексы риска гипо- и гипергликемии ($LBGI$, $HBGI$); среднее значение общего риска ($ADRR$); средняя амплитуда колебаний гликемии ($MAGE$), ммоль/л; оценка межсуточной вариабельности 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 вариабельности 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 модель прогнозирования компенсации углеводного обмена с использованием индексов вариабельности 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 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 вариабельности 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, Беларуссия); 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось в двух исследовательских центрах по единому протоколу - ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Исследование было проспективным, открытым, контролируемым, проводимым в параллельных группах.

Исследование проводилось на 120 пациентах с СД 1 типа, которые были разделены на три группы согласно применяемых схемам инсулинотерапии:

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, стажу заболевания.

В данное исследование были включены пациенты, соответствующие следующим **критериям включения**: дети младшего и старшего школьного возраста от 8 до 17 лет включительно, страдающие СД не менее 6 мес. до включения в исследование с уровнем $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ и выше, с наличием персонального компьютера с выходом в Интернет

В соответствии с **критериями исключения**, в исследование не входили пациенты, имеющие другой вид СД; перенесшие за месяц до включения в исследование хирургическое вмешательство; острые и хронические заболевания в стадии обострения других органов и систем; беременные пациентки, обследуемые с ВИЧ-инфекцией, злокачественными новообразованиями в анамнезе

Верификацию диагноза СД 1 типа, осложнений и компенсации углеводного обмена проводили в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ РАЭ и ФГБУ ЭНЦ от 2017г 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 27.05.97 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

Общеклинические исследования и анализ углеводного обмена включали в себя стандартные исследования крови и мочи (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ мочи на микроальбуминурию); определение HbA1c каждые три месяца в течение всего исследования в капиллярной крови с помощью метода жидкостной хроматографии на анализаторе DS5 Glycomat (Drew Scientific, Нидерланды); самостоятельное измерение уровня глюкозы в крови пациентами всех групп с использованием собственных домашних глюкометров.

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. 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. По результатам полученных гликемических отчетов с помощью калькулятора EasyGV рассчитывали основные индексы, характеризующие ВГ: стандартное отклонение (SD), ммоль/л; индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л; индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л)²/час; индексы риска гипо- и гипергликемии (LBGI, HBGI); среднее значение общего риска (ADRR); средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л; оценка межсуточной ВГ (MODD), ммоль/л; качество контроля гликемии (Mvalue), ммоль/л; скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/час. Все устройства, использованные для НМГ позволяли получать сопоставимые данные об уровне гликемии каждого участника исследования.

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

Экономический анализ различных моделей мониторинга пациентов с сахарным диабетом 1 типа проводился с учетом ГОСТа Р 57525-2017 и 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 преискуранту 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.

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

Оценка качества жизни детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа проводилась с помощью опросника «Методы оценки качества жизни, связанного со здоровьем и психоэмоционального статуса пациентов» (MOS SF 36), русифицированная версия, а также с помощью специализированного опросника для лиц, страдающих СД - «Опросник качества жизни у детей и подростков – Диабетический модуль» PedsQL версия 3.2 для детей и родителей.

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 был выбран метод построения нейросетевых моделей на основе многослойного перцептрона, позволяющий охарактеризовать сложные нелинейные взаимосвязи.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-метаболическая характеристика обследуемых групп

Основные антропометрические показатели – пол, возраст обследуемых, стаж заболевания, наличие осложнений основного заболевания (из данных анамнеза и амбулаторных карт), наличие другой хронической патологии – были сопоставимы во всех трех группах исследования (n=120). 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 группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Анализ длительности СД 1 типа показал, 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 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. Все пациенты были сопоставимы по длительности заболевания, а также по наличию и выраженности осложнений основного заболевания.

Участники исследования получали лечение аналогами инсулина: 59 пациентов использовали инсулин Аспарт – 22 человека в группе 1, 21 и 16 в группах 2 и 3 соответственно. Инсулин Лизпро 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 использовали 14 человек из группы базисно-болюсного режима, также из этой группы 6 человек использовали инсулин Детемир и 19 человек применяли инсулин Деглудек. Один пациент из группы 3 использовал инсулин Изофан и два ребенка применяли Инсулин Глулизин.

Пациенты также были сопоставимы по показателям гликемического контроля: гликемии натощак (ммоль/л), гликемии перед сном (ммоль/л), среднему уровню гликемии (ммоль/л), частота определения гликемии в сутки, средней суточной дозировке инсулина (Ед/сут), частоте гипогликемии в неделю, частоте гипергликемии в неделю.

Основным показателем степени оценки компенсации заболеваниям являлся HbA1c, который в группе дистанционного наблюдения в начале исследования составил 9,1 [8,2; 9,7] %, в группе традиционного наблюдения - 9,5 [8,7; 10,9] %, а в группе базисно-болюсной терапии - 9,05 [8,2; 10] %, при $p_{1-2}=0,061$, $p_{2-3}=0,279$ и $p_{1-3}=0,134$ соответственно.

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 была сопоставима для сравнения во всех трех группах.

В ходе исследования по результатам гликемических отчетов НМГ были рассчитаны ИВГ - стандартное отклонение (SD), ммоль/л; индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л; индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л)²/час; индексы риска гипо- и гипергликемии (LBGI, HBGI); среднее значение общего риска (ADRR); средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л; оценка межсуточной ВГ (MODD), ммоль/л; качество контроля гликемии (Mvalue), ммоль/л; скорость изменения гликемии (MAG), ммоль/л/час. По всем данным показателям ВГ пациенты были сопоставимы.

Анализ показателей гликемического контроля

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.

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 1.

Таблица 1 - 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]	0,001*	0,001*	0,001*
Группа традиционного наблюдения (n=40)	9,5 [8,7; 10,9]	9,2 [8,2; 9,9]	8,9 [8; 9,8]	0,001*	0,028*	0,001*
Группа базисно-болюсного режима (n=40)	9,05 [8,2; 10]	9 [8,3; 9,9]	9,4 [8,5; 10,2]	0,546	0,001*	0,005*
p_{1-2}	0,106	0,006*	0,001*			
p_{2-3}	0,260	2,988	0,198			
p_{1-3}	1,681	0,001*	0,001*			

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

Результаты непрерывного мониторинга гликемии (НМГ)

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 (ммоль/л)²/час [10,85; 13,7]), чем в группе дистанционного мониторинга (4,9 (ммоль/л)²/час [3,3; 7,99]), а в группе очного наблюдения составил 8,32 (ммоль/л)²/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 (45,5 Ед/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.

Прогнозирование компенсации углеводного обмена на основе нейросетевых моделей

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. 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 1). Исключение из перечня входных параметров концентрации HbA1c позволило повысить точность классификации до 97% при сохранении структуры нейронной сети.

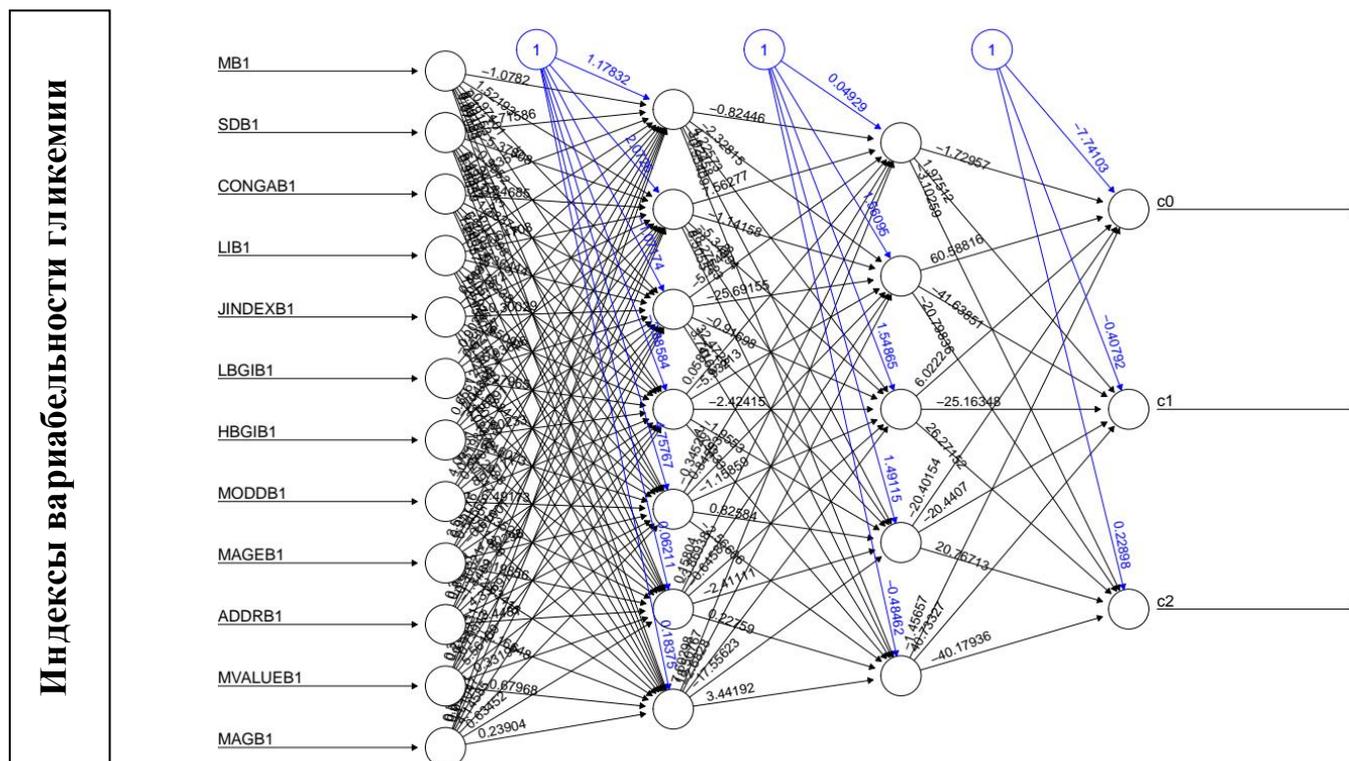


Рисунок 1 - Нейросетевая модель регрессионного типа на основе многослойного перцептрона прогнозирования компенсации на основе данных variability гликемии.

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, ADDR, MODD, MAGE, Mvalue, MAG.

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 variability гликемии, что отображено на рисунке 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).

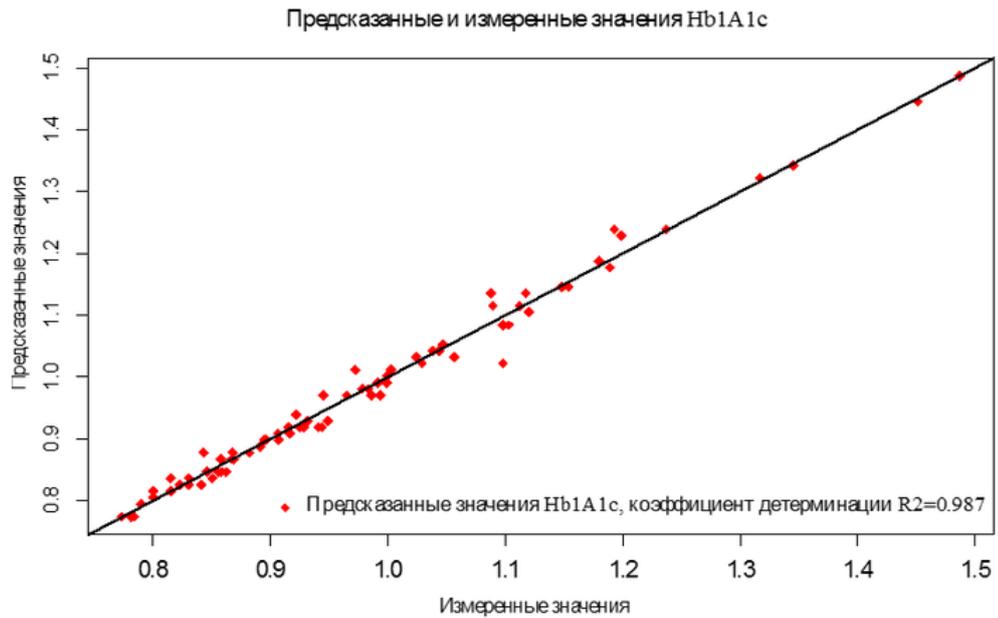


Рисунок 2 – Результаты прогностического моделирования уровня HbA1c по данным
вариабельности гликемии

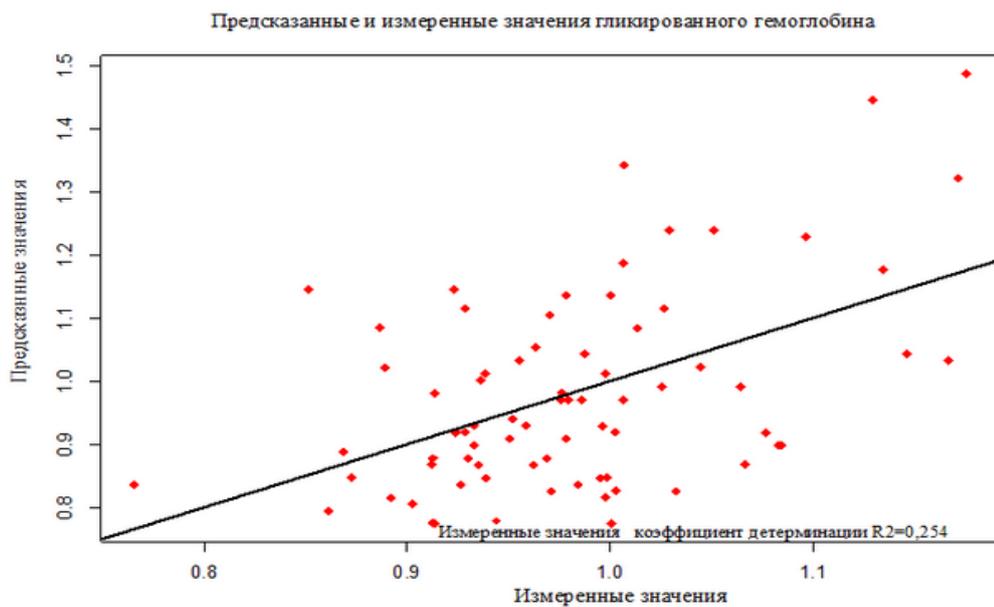


Рисунок 3 – Результаты прогностического моделирования уровня HbA1c на основе модели
множественной регрессии

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

При оценке ответов детей во всех трех группах отмечалось увеличение показателей по всем шкалам специфического нозологического опросника PedsQI Диабетический модуль 3.2 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».

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. 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.

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

Создание модели дистанционного мониторинга детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа на 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).

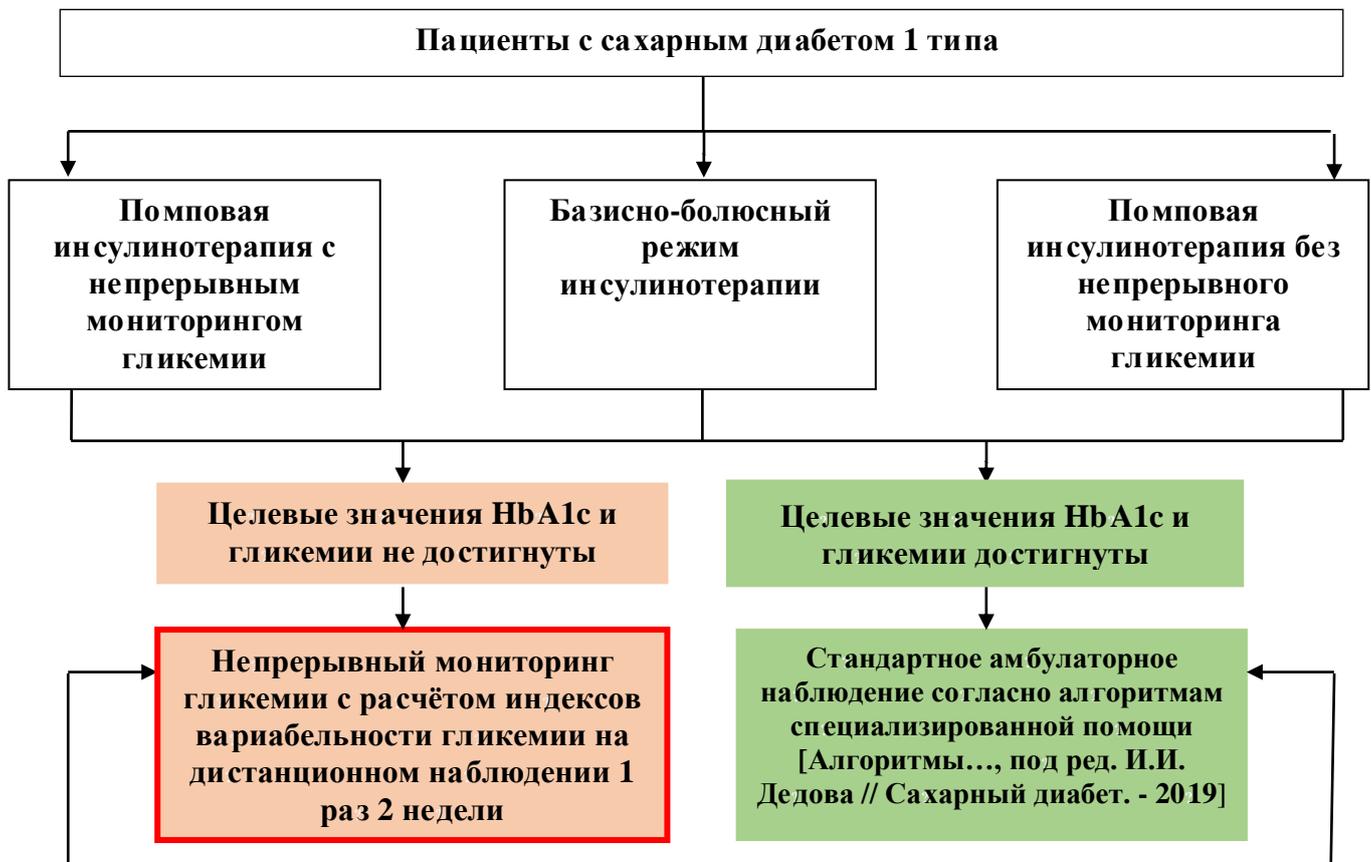


Рисунок 4 – Амбулаторная дистанционная модель наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа для достижения компенсации СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пациентам с СД 1 типа, не достигшим целевых значений гликемического контроля и HbA_{1c}, 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.

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, LBG1, HBGI, ADRR, MAGE, MODD, Mvalue, MAG), которые определяют риск 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 variability 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ

ДИССЕРТАЦИИ

1. Кошмелева М.В. Дистанционный мониторинг при сахарном диабете 1 типа как эффективный инструмент улучшения компенсации заболевания / Ю.Г. Самойлова, Е.Б. Храмова // Материалы VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» - Москва – 2018 – С. 512-513

2. Кошмелева М.В. Дистанционный мониторинг – новая форма достижения компенсации сахарного диабета и повышения качества жизни пациентов / Ю.Г Самойлова, О.С. Кобякова, О.А. Олейник // Сборник тезисов IV Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз в педиатрии. Мультидисциплинарный подход» - Москва – 2018 – С. 120-121

3. Кошмелева М.В. Современные методики в когнитивной реабилитации у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Ю.Г Самойлова, М.В. Матвеева, Н.Г. Жукова, К.Р. Раткина, М.А. Ротканк, Д.В. Подчиненова, Т.А Филиппова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28634> (дата обращения: 15.10.2019).

4. Кошмелева М.В. Нейропсихологические аспекты течения сахарного диабета 1 типа / Ю.Г Самойлова, М.В. Матвеева, О.А. Олейник, К.Р. Раткина, Д.В Подчиненова., Т.А. Филиппова // Врач. – 2019 Т.30. - №4. – С.57-60

5. Koshmeleva M. Remote monitoring for the diabetes mellitus type 1 as an effective tool to improve disease compensation» / J. Samoilova, E. Khramova // Diabetes Technology & Therapeutics. Abstracts of Advanced Technologies & Treatments for Diabetes Conference - Berlin, Germany - 2019 Vol. 21, Sup. 1, - P. 54

6. Кошмелева М.В. Оценка индексов вариабельности гликемии как основа создания статистической нейросетевой модели для прогнозирования степени компенсации сахарного диабета 1 типа / Ю.Г. Самойлова, О.С. Кобякова, К.С. Бразовский, В.В. Назаренко // Материалы III Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2019: от мониторинга к управлению» - Новосибирск - 2019 – С. 82-85

7. Кошмелева М.В. Построение статистической нейросетевой модели на основе индексов вариабельности гликемии для прогнозирования степени компенсации сахарного диабета 1 типа / Ю.Г. Самойлова, О.С. Кобякова, К.С. Бразовский, В.В. Назаренко // Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» - Москва – 2019 – С. 660-661

8. Кошмелева М.В. Прогнозирование степени компенсации сахарного диабета на основе нейросетевой модели с оценкой индексов вариабельности гликемии / Ю.Г. Самойлова, О.С. Кобякова, К.С. Бразовский, В.В. Назаренко // Медицина: Теория и практика. Сборник трудов III Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети - будущее страны» - Санкт-Петербург – 2019 Т.4 – С. 278-279

9. Кошмелева М.В. Нейросетевая модель прогнозирования компенсации сахарного диабета на основе индексов вариабельности гликемии / Ю.Г. Самойлова, О.С. Кобякова, К.С. Бразовский, В.В. Назаренко, И.В. Толмачев, О.А. Олейник, Т.А. Филиппова, Д.В. Подчиненова Т.В. Сиволобова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3; URL: <https://www.science-education.ru/article/view?id=28922> (дата обращения: 15.10.2019)

10. Koshmeleva M. Creating a neural network model based on glycemc variability indices to predict the degree of compensation for type 1 diabetes / J. Samoilova, O. Kobyakova, O. Oleynik, K. Brazovskii, V. Nazarenko, T. Filippova, D. Podchinenova // Horm Res Paediatr. Abstracts ESPE 2019 – Vienna, Austria - 2019; Vol. 91 (suppl 1) – P. 292

11. Кошмелева М.В. Опыт применения технологий дистанционного мониторинга сахарного диабета 1-го типа на этапе амбулаторного звена здравоохранения / Ю.Г. Самойлова, О.С. Кобякова, Д.А. Кудлай, О.А. Олейник, М.В. Матвеева, Т.А. Филиппова, И.В. Толмачев // Педиатрия - 2019 Т. 98 №5- С. 219-224

12. Кошмелева М.В. Сравнительный обзор экономической эффективности различных методов наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Ю.Г. Самойлова, О.С. Кобякова, О.А. Олейник, Т.А. Филиппова, Д.В. Подчиненова // Уральский медицинский журнал - 2019 №10 (178)'19 «Патоморфология»

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ИВГ – индексы вариабельности гликемии

ВГ – вариабельность гликемии

МЕИ – многократные ежедневные инъекции инсулина

НМГ – непрерывный мониторинг гликемии

НПИИ – непрерывная подкожная инъекция инсулина

СД – сахарный диабет

СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа

ВР – показатель качества жизни «Интенсивность боли»

ГН – показатель качества жизни «Общее состояние здоровья»

НbA_{1c} - гликированный гемоглобин

МН – показатель качества жизни «Психический компонент здоровья»

- Mh – показатель качества жизни «Психическое здоровье»
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»