

препарата. Некоторым пациентам с более выраженной ДПСР (наличие болевой формы) спустя 6 мес целесообразно повторить курс терапии тиктоцидом БВ в дозе 600 мг/сут в течение 2 мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова Е. А. Пути интенсификации лечения детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006.
2. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998.
3. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. // Пробл. эндокринол. — 2000. — № 6. — С. 29—34.
4. Богданов Э. И., Талантов В. В., Мухамедзянов Р. З. // Вестн. неврол. (Казань). — 2000. — № 3/4. — С. 59—67.
5. Воронько О. Е., Якунина Н. Ю., Строков И. А. и др. // Молекул. биол. — 2005. — Т. 39, № 2. — С. 230—234.
6. Гурьева И. В., Комелягина Е. Ю., Кузина И. В., Аметов А. С. Диабетическая периферическая сенсомоторная нейропатия: Метод. рекомендации. — М., 2004.
7. Дедов И. И., Фадеев В. В. Введение в диабетологию. — М., 1998.
8. Емельянов А. О. Новые технологии и оптимизация самоконтроля у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005.
9. Зотова Е. В., Савостьянов К. В., Чистяков Д. А. и др. // Молекул. биол. — 2003. — Т. 37, № 6. — С. 1—6.
10. Зотова Е. В., Воронько О. Е., Бурса Т. Р. и др. // Молекул. биол. — 2005. — Т. 39, № 2. — С. 224—229.
11. Котов С. В. Диабетическая нейропатия. — М., 2000.
12. Кураева Т. Л., Светлова Г. Н., Ходжамирзан Н. Л., Петеркова В. А. // Фарматека. — 2006. — № 5. — С. 139—144.
13. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Андрианова Е. А. и др. // Сахарный диабет. — 2004. — № 3. — С. 48—51.
14. Сивоус Г. И. // Фарматека. — 2003. — № 8. — С. 71.
15. Строков И. А., Баринов А. Н., Новосадова М. В. и др. // Рус. мед. журн. — 2001. — № 9. — С. 7—8.
16. Cowell R. M., Russell J. // J. Invest. Med. — 2004. — Vol. 52, N 1. — P. 33—44.
17. Dyck P. J., Kratz K. M., Kames J. L. et al. // Neurology. — 1993. — Vol. 43. — P. 817—830.
18. Konrad D. // Antioxid Redox Signal. — 2005. — Vol. 7, N 7—8. — P. 1032—1039.
19. Fuhrau K.-J. et al. // Diabet. Med. — 1999. — Vol. 16. — P. 1—4.
20. Ziegler D. et al. // Diabetologia. — 1995. — Vol. 38. — P. 1425—1433.
21. Ziegler D. // Treat. Endocrinol. — 2004. — Vol. 3. — P. 173—189.

Поступила 16.05.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.379.008.64-07:616.153.45]:001.891.7

А. В. Древаль, Е. Г. Старостина, И. В. Мисникова, Ю. А. Редькин, О. А. Древаль

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ НЕПРЕРЫВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛИКЕМИИ И ДАННЫМИ САМОКОНТРОЛЯ

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

Гликемия, определяемая при самоконтроле перед едой, коррелирует с показателями непрерывного исследования гликемии как до еды, так и после. Это указывает на то, что гликемия, определяемая глюкометром до еды, отражает качество компенсации сахарного диабета (СД) как пролонгированным, так и короткими препаратами инсулина, но только у больных, которые тщательно рассчитывают необходимую дозу короткого инсулина.

Выявленная отчетливая корреляция между результатами тщательного проводимого самоконтроля и данными непрерывного исследования гликемии указывает на то, что используемая на сегодня методика самоконтроля является адекватным методом достижения таких показателей суточной гликемии, которые приводят к целевым значениям HbA_{1c} и соответственно гарантируют снижение осложнений СД.

Метод корреляции результатов самоконтроля и данных CGMS после еды может использоваться для оценки качества самоконтроля гликемии у лиц, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, особенно коротким инсулином: отсутствие такой корреляции свидетельствует о плохом самоконтроле.

В качестве интегральной оценки непрерывного исследования гликемии можно использовать как усредненные показатели гликемии, так и площадь под гликемической кривой — они в равной степени коррелируют с результатами самоконтроля гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, система суточного мониторинга глюкозы крови, самоконтроль, гликированный гемоглобин.

Glycemia detectable before meal during self-control correlated with the parameters of continuous blood glucose monitoring before and after meal. This indicates that glycemia determined by a glucometer before meal reflects the quality of compensation of diabetes mellitus (DM) with long- and short-acting insulin preparations, but only in the patients who carefully calculate the required dose of short-acting insulin.

The clear correlation between the results of careful self-control and the data of continuous glucose monitoring points to the fact that the current self-control procedure is an adequate method for attaining the daily glucose levels that lead to the goal values of HbA_{1c} and, accordingly, guarantee a reduction in the complications of DM.

The correlation of the results of self-control and CGMS data correlations after meals may be used for a rating of self-control quality in the persons receiving intensified insulin therapy with short-acting insulin in particular: absence of such a correlation is indicative of poor self-control.

Both the averaged blood glucose levels and the area under the glycemic curve may be used as an integral estimate as they equally correlate with the results of blood glucose level self-control.

Key words: type 1 diabetes, 24-hour blood glucose monitoring system, self-control, glycosylated hemoglobin.

В исследовании DCCT (Diabetes Control and Diabetes Trial [2]) показано, что частый и эффективный самоконтроль гликемии сопровождается снижением уровня HbA_{1c} и предотвращает развитие

поздних осложнений сахарного диабета 1-го типа (СД1). Нет причин полагать, что гипергликемия в какой-то определенный день более значима для развития осложнений, чем в любой другой день.

В связи с этим было высказано предположение, которое подтверждается и результатами DCCT, что краткосрочным прогностическим показателем развития поздних осложнений СД может служить показатель HbA_{1c} , который отражает усредненный уровень гликемии за несколько десятков дней [6].

Вместе с тем обычно 4-кратный самоконтроль гликемии в течение дня (перед завтраком, обедом, ужином и сном) представляет собой всего лишь редкие точки, по которым врач или больной должен судить о непрерывно меняющемся в течение суток уровне гликемии. Такой подход к исследованию гликемии основывается на предположении, что гликемия в точках самоконтроля является интегральным показателем уровня гликемии как до взятия крови глюкометром, так и после этого. Недавно предложенный для клинической практики прибор непрерывного исследования гликемии (Minimed CGMS — Continuous Glucose Monitoring System) [1, 3—5, 7] позволяет уточнить связь между гликемией в самоконтроле и непрерывной кривой гликемии вокруг точки самоконтроля.

В связи с вышесказанным целью нашей работы является исследование взаимосвязи гликемии при самоконтроле с данными непрерывного исследования гликемии.

Материалы и методы

Обследованы 16 больных СД1 (4 мужчины, 12 женщин) в возрасте от 20 до 57 лет (средний возраст $39,4 \pm 15$ лет) со стажем заболевания от 6 до 44 лет (в среднем $12,2 \pm 15,4$ года), получающих интенсифицированную инсулинотерапию.

Дозу короткого инсулина перед едой рассчитывали в зависимости от уровня гликемии перед едой и количества планируемых к приему хлебных единиц (ХЕ). В результате общая доза инсулина перед едой составляет сумму: доза инсулина, необходимая для снижения гликемии до целевого уровня (6 ммоль/л) плюс доза инсулина, необходимая для утилизации принятых углеводов:

$$ДИ = (ГПЕ - 6)/2 + k \cdot КХЕ,$$

где ДИ — общая доза инсулина; ГПЕ — гипергликемия перед едой, превышающая 6 ммоль/л; КХЕ — количество ХЕ, которые больной планирует употребить с едой; k — коэффициент утилизации ХЕ, который подбирался индивидуально и составлял от 1 до 2 (обычно 2 для завтрака, 1,5 для обеда и 1 для ужина).

Самоконтроль гликемии больные осуществляли ежедневно не реже 5 раз в день с помощью глюкометра, причем обязательно перед основными приемами пищи и перед сном.

Для непрерывного исследования гликемии (CGMS) используют 23-калибровый подкожный катетер, который вводят в подкож-

но-жировую клетчатку живота, на срок до 72 ч. Он соединен проводом с небольшим (размером с пейджер) устройством — Medtronic MiniMed CGMS System Gold (MMT-7102W), которое функционирует как монитор и накопитель показателей гликемии в процессе исследования. Сенсор определяет уровень глюкозы в интерстициальной жидкости каждые 10 с (глюкозооксидажным методом) и выдает средний уровень глюкозы за 5 мин. Только эти усредненные за каждые 5 мин результаты доступны исследователю. Сенсор автоматически калибруется по результатам исследования глюкометром гликемии в капиллярной крови больного, исходя из предположения, что уровень глюкозы в интерстициальной жидкости и в крови связаны линейно.

Исследование CGMS проводили в стационаре, когда больные получали лечение в клинике. У пациентов непрерывно исследовалась гликемия в течение 24, 48 или 72 ч в зависимости от клинических обстоятельств, хотя главной целью было исследование гликемии в течение полных 72 ч. Одновременно в этот период больные продолжали самоконтроль гликемии с помощью глюкометра. Полученные глюкометром данные пациенты регулярно вводили в прибор Medtronic для текущей калибровки сенсора. Больные также регистрировали приемы пищи, инъекции инсулина; данные вводили в прибор Medtronic и в протокол. После завершения исследования данные с прибора Medtronic с помощью специальной программы Minimed Solution Software загружались в компьютер и статистически обрабатывались. Полученные результаты CGMS представляются в компьютере в виде таблиц и графиков (рис. 1).

Статистика. Результаты исследования гликемии, полученные с помощью прибора CGMS (каждые 5 мин) и самоконтроля (перед едой), экспортировались в программу Excel. В этой программе рассчитывались средние значения CGMS за определенные промежутки времени (см. таблицу). Корреляция между средними значениями CGMS и самоконтролем рассчитывалась в программе Statistica.

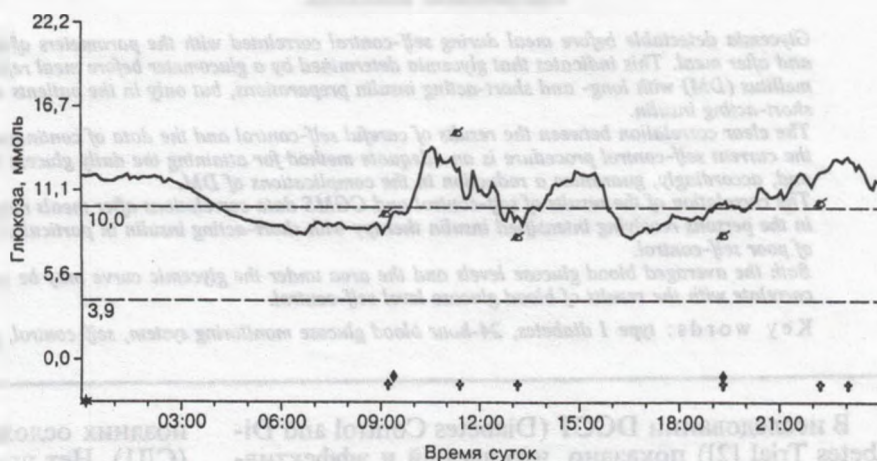


Рис. 1. Пример рабочего экрана программного обеспечения Minimed Solution Software в системе суточного мониторинга глюкозы крови.

Результаты и их обсуждение

Когда больной получает интенсифицированную терапию, то уровень гликемии перед едой он использует в качестве одного из главных критериев подбора дозы короткого инсулина. В связи с этим степень повышения гликемии и после еды может быть связана с уровнем гликемии, определяемой при самоконтроле перед едой.

С другой стороны, уровень гликемии, фиксируемый больным перед едой, очевидно, связан и с предшествующим измерению уровнем гликемии. Однако неясно, какая из этих связей является более сильной? Это важный вопрос, прежде всего потому, что ответ на него позволит выяснить, что в большей степени отражает самоконтроль гликемии перед едой — эффективность базального лечения (например, пролонгированным препаратом, когда гликемия определяется натощак) или болюсного (коротким инсулином).

Поскольку в настоящее время появилась возможность непрерывного исследования гликемии (CGMS), то эта задача решается относительно легко. Достаточно рассчитать корреляцию между средними показателями гликемии при самоконтроле и непрерывном исследовании гликемии (см. таблицу).

Как видно из таблицы, гликемия при самоконтроле до еды коррелировала с показателями непрерывного исследования гликемии как до еды, так и после. Эти данные свидетельствуют, что, с одной стороны, показатели гликемии перед приемом пищи при самоконтроле отражают средние значения гликемии за несколько часов до еды. С другой стороны, показатели гликемии перед приемом пищи при самоконтроле связаны и со средними значениями гликемии после еды.

Полученные нами данные не совпадают с результатами S. Zavalkoff и соавт. [8]. В их исследовании показатели самоконтроля перед завтраком, ужином и перед сном коррелировали со средними

значениями CGMS, полученными перед завтраком, ужином и перед сном, и не коррелировали со значениями CGMS после еды. Следовательно, по данным S. Zavalkoff и соавт. [8], показатели самоконтроля перед едой отражают прежде всего эффективность лечения только пролонгированным инсулином, но не коротким, вводимым перед едой.

В отличие от S. Zavalkoff и соавт. [8] в нашем исследовании выявлена корреляция между показателями самоконтроля перед едой и средними значениями GGMS после еды, что, как было указано выше, отражает эффективность лечения коротким инсулином, вводимым перед едой.

Полученное различие, вероятно, связано с тем, что в работе S. Zavalkoff и соавт. [8] не придавалось особого значения качеству самоконтроля диабета и более того характеру инсулинотерапии — одновременно анализировались данные у больных, получающих интенсифицированную и традиционную инсулинотерапию. И, кроме того, исследование проводилось в амбулаторных условиях, где строгий самоконтроль поддерживать намного труднее, чем в стационаре. Таким образом, следует полагать, что пациенты с СД в работе S. Zavalkoff и соавт. [8] скорее всего так тщательно не рассчитывали дозу короткого инсулина перед едой в зависимости от гликемии при самоконтроле, как в нашем исследовании. В результате ими не было получено корреляции между значениями самоконтроля перед едой и данными CGMS после еды. В то время как в нашем исследовании все больные находились на интенсифицированной инсулинотерапии и тщательно вычисляли необходимую дозу короткого инсулина по специальной формуле, в которую входила гликемия, определяемая глюкометром перед едой.

С учетом вышесказанного, можно предположить, что наличие корреляции у больного между данными самоконтроля перед едой и гликемией после еды, определяемой CGMS, может служить показателем качества расчета больным дозы корот-

Корреляция между средними уровнями (ср) непрерывного исследования гликемии (CGMS), площадью под непрерывной кривой гликемии (пл) и гликемией при самоконтроле (СК)

Время	Исследование		$M \pm m$	R	p
До завтрака	CGMS (8ч)	Ср	$9,51 \pm 2,54$	$R_{1,3} = 0,629$	$p_{1,3} < 0,0001$
		Пл	$4348,79 \pm 1583,19$	$R_{2,3} = 0,422$	$p_{2,3} < 0,006$
	СК		$11,80 \pm 3,25$	$R_{1,2} = 0,83947$	$p_{1,2} < 0,0001$
После завтрака	CGMS (2ч)	Ср	$12,49 \pm 2,47$	$R = 0,654$	$p < 0,0001$
		Пл	$10,64 \pm 3,26$	$R_{1,3} = 0,531$	$p_{1,3} < 0,0007$
	СК		$9,32 \pm 4,53$	$R_{1,2} = 0,999$	$p_{1,2} < 0,0001$
До обеда	CGMS (4ч)	Ср	$2701,875 \pm 779,5105$	$R_{2,3} = 0,543$	$p_{2,3} < 0,0009$
		Пл	$9,66 \pm 4,13$	$R = 0,676$	$p < 0,0001$
	СК		$9,62 \pm 2,94$	$R_{1,3} = 0,526$	$p_{1,3} < 0,0001$
После обеда	CGMS (2ч)	Ср	$2336,80 \pm 915,62$	$R_{2,3} = 0,765$	$p_{2,3} < 0,0001$
		Пл	$7,75 \pm 2,92$	$R_{1,2} = 0,988$	$p_{1,2} < 0,0001$
	СК		$8,55 \pm 1,96$	$R = 0,431$	$p < 0,1$
После ужина	CGMS (2ч)	Ср	$9,23 \pm 3,23$	$R_{1,3} = 0,786$	$p_{1,3} < 0,0001$
		Пл	$2242,87 \pm 847,22$	$R_{2,3} = 0,750$	$p_{2,3} < 0,0001$
	СК		$9,17 \pm 3,69$	$R_{1,2} = 0,543$	$p_{1,2} < 0,0001$
Перед сном	CGMS (4ч)	Ср	$8,85 \pm 2,25$	$R = 0,617$	$p < 0,0001$
		Пл			
Ночью	CGMS (8ч)				

Примечание. $p_{1,3}$ и $p_{1,2}$ — корреляция средних значений CGMS и гликемии в СК до еды; $R_{2,3}$ и $p_{2,3}$ — корреляция площади под кривой CGMS и гликемии в СК до еды; $R_{1,2}$ и $p_{1,2}$ — корреляция средних значений CGMS и площади под кривой CGMS до еды; R и p — корреляция средних значений CGMS и гликемии в СК после еды.

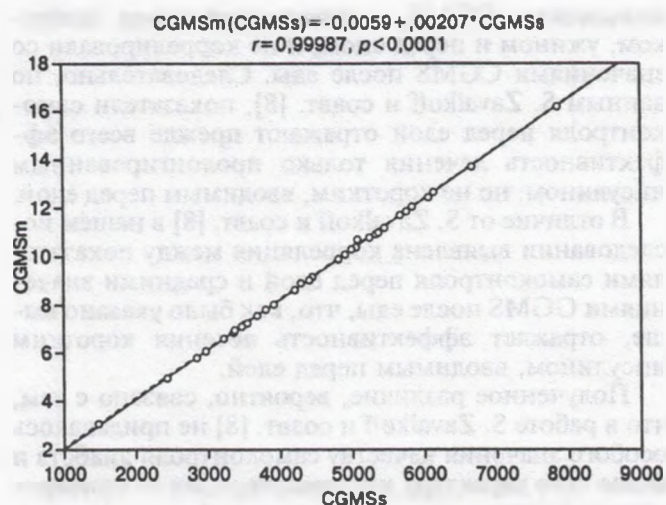


Рис. 2. Корреляция между площадью под непрерывной гликемической кривой (CGMSs) и средним уровнем гликемии, вычисленным по данным CGMS (CGMSm).

кого инсулина. Однако этот метод для отдельного больного можно будет применять только с новым поколением приборов непрерывного исследования гликемии, которые позволяют непрерывно его использовать в течение нескольких десятков дней, что является необходимым условием для получения статистически значимых результатов у отдельного больного.

Кроме того, получен и ответ на поставленный во введении статьи вопрос: отражают ли точечные показатели гликемии в самоконтроле средний уровень гликемии до приема пищи и после? Из наших данных следует положительный ответ на этот вопрос. Следовательно, если больной определяет гликемию перед каждым приемом пищи и тщательно рассчитывает дозу инсулина в зависимости от гликемии перед едой и количеством планируемых к приему ХЕ, то, возможно, не обязательно каждый раз контролировать постприандиальную гликемию — она будет тем лучше, чем лучше показатели гликемии до еды. В результате при таком "усеченном" самоконтроле можно обеспечить целевые значения HbA_{1c} , на которые влияет, как известно, пре- и постприандиальная гликемия.

Вычисление среднего значения гликемии из данных непрерывного исследования гликемии (CGMS) представляет собой традиционный подход к анализу гликемии, но в случае непрерывной гликемической кривой можно использовать еще и такой показатель, как ограничиваемая кривой площадь. Для того чтобы оценить преимущества каждого из этих расчетов, нами были подсчитаны корреляция между площадью под непрерывной гликемической кривой и данными самоконтроля. Как видно из таблицы, эта корреляция аналогична той, которая была выше представлена между средними значениями CGMS и показателями самоконтроля.

Более того, между средними значениями гликемии, рассчитанными по данным CGMS, и площадью под непрерывной гликемической кривой имеется корреляция, близкая к 1 (рис. 2). Таким образом, расчеты среднего значения гликемии из кривой CGMS и площади под кривой CGMS являются практически эквивалентными.

Выводы

1. Гликемия, определяемая при самоконтроле перед едой, коррелирует с показателями непрерывного исследования гликемии как до еды, так и после. Это указывает на то, что гликемия, определяемая глюкометром до еды, отражает качество компенсации СД как пролонгированным, так и коротким препаратами инсулина, но только у больных, которые тщательно рассчитывают необходимую дозу короткого инсулина.

2. Выявленная отчетливая корреляция между результатами тщательно проводимого самоконтроля и данными непрерывного исследования гликемии указывает на то, что используемая на сегодня методика самоконтроля является адекватным методом достижения таких показателей суточной гликемии, которые приводят к целевым значениям HbA_{1c} и соответственно гарантируют снижение осложнений СД.

3. Метод корреляции результатов самоконтроля и данных CGMS после еды может использоваться для оценки качества самоконтроля гликемии у лиц, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, особенно коротким инсулином: отсутствие такой корреляции свидетельствует о плохом самоконтроле.

4. В качестве интегральной оценки непрерывного исследования гликемии можно использовать как усредненные показатели гликемии, так и площадь под гликемической кривой — они в равной степени коррелируют с результатами самоконтроля гликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boland E., Monsod T., Delucia M. et al. // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24. — P. 1858—1862.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 977—986.
3. Gross T. M., Bode B. W., Einhorn D. et al. // *Diabet. Tech. Ther.* — 2000. — Vol. 2. — P. 49—56.
4. Gross T. M., Mastrototaro J. // *Diabet. Tech. Ther.* — 2000. — Vol. 2. — Suppl. 1. — P. 19—26.
5. Mastrototaro J. // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 12. — Suppl. 3. — P. 751—758.
6. Mortensen H. B., Volund A. // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 1988. — Vol. 48. — P. 595—602.
7. Sternberg F., Hoss U., Salgado M., Pfeiffer E. F. // *Diabetes Care*. — 1997. — Vol. 20. — P. 1208—1209.
8. Zavalkov S. R., Polychronakos C. // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 1603—1606.

Поступила 10.04.07