

Непрерывное мониторирование гликемии в клинической практике и новые методы анализа его результатов

Проф. А.В. ДРЕВАЛЬ, О.А. ДРЕВАЛЬ, проф. Е.Г. СТАРОСТИНА*

Continuous monitoring blood glucose level in clinical practice and new methods for its analysis

A.V. DREVAL, O.A. DREVAL, E.G. STAROSTINA

ФГУЗ «Московский научно-исследовательский клинический институт (МНИКИ) им. М.Ф. Владимирского»

Рассматриваются современное состояние метода непрерывного мониторирования гликемии, показания к его применению, информационно-терапевтические возможности и технические аспекты. Подчеркивается отсутствие улучшения контроля гликемии при рутинном применении непрерывного мониторирования гликемии и обсуждаются его потенциальные преимущества при ряде клинических ситуаций у больных сахарным диабетом. Особое внимание уделяется методам математического анализа результатов непрерывного мониторирования гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, непрерывный мониторинг гликемии, анализ.

The present study deals with the currently employed method for continuous monitoring blood glucose level, indications for its use, information and therapeutic potential, and major technical aspects. The authors emphasize that routine application of the continuous monitoring technique fails to improve the blood glucose level. Its potential benefits for the patients presenting with diabetes mellitus are discussed with reference to certain clinical situations. Special attention is given to the methods of mathematical analysis of the results obtained by means of continuous monitoring blood glucose level.

Key words: diabetes mellitus, continuous monitoring blood glucose level, analysis.

Обоснование метода непрерывного мониторирования гликемии

Современные подходы к ведению больных сахарным диабетом (СД) основаны на достижении индивидуальных целевых значений HbA_{1c} , гликемии натощак и постпрандиальной гликемии (ППГ) [1, 2]. Это нелегкая задача даже для хорошо обученных больных, так как на уровень гликемии влияет множество самых разных факторов, включая питание, сахароснижающую терапию, технику инъекций инсулина, стресс, физическую активность, сопутствующие заболевания и т.д. Кроме того, чем ближе достигнутые показатели к нормогликемии, тем выше вероятность гипогликемии. По данным 21-дневного непрерывного мониторирования гликемии (НМГ), достижение целевых значений ППГ может приводить к учащению гипогликемий [3]. Например, если у больного уровень гликемии около 30% времени суток находится в пределах целевых значений 4,5–7,0 ммоль/л, то до 2 ч в сутки пациент может находиться в состоянии гипогликемии.

В настоящее время данных для безоговорочного принятия или отказа от частого или рутинного мониторинга ППГ пока недостаточно. На сегодня правила самоконтроля гликемии (СКГ) включают измерение ППГ только в тех случаях, когда препрандиальная гликемия находится в целевых значениях, а уровни HbA_{1c} превышают целевые для конкретно-

го больного [2, 4]. Очевидно, что коррекцию ППГ имеет смысл начинать только после достижения целевых показателей гликемии натощак и перед приемами пищи.

В эпидемиологических исследованиях была выявлена ассоциация между ППГ и атеросклерозом [5, 6]. Изучается и возможная роль вариабельности гликемии в генезе осложнений СД. Анализируя данные DCCT, E. Kilpatrick и соавт. [7] показали, что риск тяжелых гипогликемий у больных СД1 независимо связан не только с HbA_{1c} и средней гликемией, но и с ее вариабельностью: увеличение стандартного отклонения суточной гликемии на каждый 1 ммоль/л повышает риск первой гипогликемии всего в 1,09 раза, а пятой гликемии — в 1,12 раза; снижение же среднесуточного уровня гликемии на каждый ммоль/л дополнительно повышало риск повторных гипогликемий лишь в 1,02–1,03 раза. Хотя такие абсолютные значения риска вряд ли клинически значимы, некоторые исследователи [8–10] предполагают, что комбинация вариабельности гликемии и HbA_{1c} более точно отражает качество контроля гликемии, чем один HbA_{1c} . По результатам DCCT М. Brownlee и соавт. [11] пришли к заключению, что вариабельность гликемии может играть роль в генезе диабетических микроангиопатий. Однако впоследствии этот вывод был опровергнут J. Lachin и соавт. [12], которые выявили ошибки в

исходной обработке данных: многофакторный анализ показал, что положительное влияние интенсифицированной инсулинотерапии на прогрессирование ретинопатии и других исходов практически целиком (96%) объясняется снижением среднего уровня HbA_{1c} , а не изменениями других параметров углеводного обмена.

В недавнем эпидемиологическом исследовании [13] диабета, ожирения и образа жизни (AusDiab) связь между более высоким сердечно-сосудистым риском и ППГ доказать не удалось: предиктором сердечно-сосудистой смертности оказалось нарушение препрандиальной гликемии, но не нарушение толерантности к глюкозе (т.е. ППГ). Основное терапевтическое исследование (HEART2D), целью которого была коррекция именно ППГ (и тем самым снижение вариабельности гликемии), было проведено у постинфарктных больных СД, получавших либо базальный инсулин, либо инсулин перед приемами пищи. Достижение одинаковых показателей HbA_{1c} (7,6%) в обеих группах сопровождалось одинаковым риском последующих коронарных событий, несмотря на различия в гликемии натощак и ППГ [14]. Таким образом, снижение ППГ не улучшило сердечно-сосудистые исходы [15]. Это же подтвердилось и в крупном рандомизированном проспективном исследовании NAVIGATOR [16]: назначение классического корректора ППГ натеглинида не уменьшало частоту сердечно-сосудистых конечных точек.

В связи с перечисленными противоречиями представляется целесообразным продолжение изучения вариабельности гликемии и ее роли в патогенезе осложнений СД. Возможность такого изучения расширилась в связи с появлением возможности непрерывного мониторингирования гликемии (НМГ). Предполагалось, что НМГ может дать более полную информацию о динамике гликемии и позволит усовершенствовать подходы к рутинному ведению СД, в отличие от традиционного СКГ в дискретных точках, который не выявляет всех колебаний гликемии. Следует заметить, что название метода, НМГ, не совсем точно, так как приборы для НМГ измеряют не гликемию, т.е. концентрацию глюкозы не в крови, а в интерстициальной жидкости подкожножировой клетчатки, которое 3–4 раза в сутки сопоставляется с уровнем глюкозы в плазме, определяемой обычным способом. На основании этого сопоставления вводится коэффициент коррекции, преобразующий значение глюкозы в интерстициальной жидкости в «гликемию» [17, 18]. Таким образом, приборы дают косвенную оценку гликемии, причем с определенной задержкой, так как изменение концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости запаздывает по отношению к изменению гликемии [19]; поэтому прибор следует калибровать при относительно стабильном уровне гликемии, например

перед приемом пищи. С учетом сказанного, более точным названием метода представляется «косвенная непрерывная оценка гликемии по результатам исследования концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости подкожножировой клетчатки». Уточнения требует и термин «непрерывное». Приборы измеряют концентрацию глюкозы каждые 10 с и показывают ее усредненное значение за каждые 1–5 мин. По отношению к суточной амплитуде колебаний изменение гликемии за 5 мин оказывается незначительным и потому кривая гликемии условно считается непрерывной [20].

Приборы для НМГ, показания, противопоказания и препятствия для его проведения

В настоящее время существуют два типа приборов для НМГ: 1) позволяющие считывать с прибора результаты суточного мониторингирования *ретроспективно*, только после окончания его работы; 2) работающие в режиме *реального времени*, с возможностью видеть на дисплее данные текущей гликемии, а также направление и темп ее изменения [21, 22]. Приборы для ретроспективной оценки непрерывно измеряют гликемию, обычно до 3–6 сут подряд. Электрохимический сенсор прибора вводится подкожно, обычно в область живота. За сутки он дает до 288 значений гликемии с интервалом 5 мин. Эти значения накапливаются в портативном мониторе, с которым сенсор связан тонким кабелем (в приборах первого поколения) или беспроводным способом (в более новых приборах). После накопления данных за несколько суток сенсор извлекается, а данные из прибора загружаются в компьютер для дальнейшей оценки результатов. Врач и больной могут оценить суточную динамику гликемии по выводимым на дисплей компьютера непрерывным кривым. Кроме того, компьютерная программа производителя прибора, которая автоматически анализирует собранные показатели гликемии, предоставляет небольшой объем статистической информации (среднее значение гликемии, стандартное отклонение и т.п.) [22–24].

В аппаратах нового поколения подкожный сенсор заменяется реже — 1 раз в 7 дней. Непрерывное отражение на дисплее текущей информации о гликемии в реальном времени позволяет оперативно регулировать ее. Приборы снабжены звуковым сигналом, реагирующим на низкую и высокую гликемию, а также на ее быстрое повышение или снижение. Новые приборы, как и приборы предыдущего поколения, запоминают результаты определения гликемии за несколько суток, что позволяет оценивать ее и ретроспективно [25, 26].

Поскольку в ходе НМГ информация о гликемии поступает с интервалом 1–5 мин, возникает вопрос: каким из многочисленных значений гликемии следует пользоваться для коррекции дозы инсулина.

Пока ответа на этот вопрос нет. Вероятно, при расчете дозы инсулина короткого действия следовало бы учитывать *тенденцию* (повышение/понижение) и *скорость* изменения гликемии. Если будут разработаны и встроены в прибор оперативные алгоритмы изменения дозы инсулина в зависимости от указанных динамических параметров, больные смогут использовать их для текущей коррекции инсулинотерапии [27].

Чтобы эффективно использовать НМГ, больной должен быть обучен калибровке прибора, установке предупреждающих сигналов, поддержанию работоспособности системы и ее перезагрузке, интерпретации данных и подбору терапии на их основе [28]. Пациент должен изучить метод НМГ до начала его использования, чтобы сформировать реалистические представления о его возможностях применительно к своим конкретным проблемам. До начала НМГ больной должен в течение 5 дней регулярно исследовать гликемию до и после еды, чтобы установить адекватные целевые уровни в приборе для НМГ. Больного следует информировать, что в первые дни НМГ более 50% времени гликемия обычно находится вне целевого диапазона, что вполне понятно у декомпенсированного пациента, но в дальнейшем эта ситуация постепенно корректируется [50]. Необходимо проверять точность даты и времени в приборе, так как ошибки в них могут существенно исказить представление о динамике гликемии. Больной может быть обеспокоен необходимостью анализировать огромный массив данных, которые он получает при НМГ. Сохранение данных НМГ на компьютере перед посещением врача существенно сокращает время работы и по возможности должно использоваться всегда.

Внедрение НМГ в клиническую практику происходило в первую очередь у детей и взрослых больных СД1, склонных к гипогликемии [8, 29]. Систематический обзор литературы [30] указывает на отсутствие доказательств того, что НМГ превосходит СКГ по снижению уровня HbA_{1c} . По этой причине сегодня НМГ рассматривается как дополнительное к СКГ средство, целесообразное лишь в тех ситуациях [2, 30, 31], когда возникают трудности с коррекцией терапии по данным СКГ. Таким образом, НМГ может применяться в диагностических целях при подозрении на ночную гипогликемию или раннюю утреннюю гипергликемию; при подозрении на бессимптомную гипогликемию (например, при низком значении HbA_{1c} без признаков гипогликемии); при HbA_{1c} выше целевых значений, несмотря на интенсифицированную инсулинотерапию и оптимальный СКГ; при наличии повторных «беспричинных» гипогликемий, несмотря на перевод с режима множественных инъекций инсулина на дозатор инсулина и адекватное обучение больного; при беременности, когда $HbA_{1c} > 6,1\%$ или есть повтор-

ные гипогликемии, несмотря на оптимизацию инсулинотерапии.

Вторая область использования НМГ — терапевтическая, когда необходима система, оперативно предоставляющая больному и врачу информацию о текущей гликемии [32, 33] для последующих незамедлительных терапевтических или профилактических действий. Это, в первую очередь, предотвращение повторных тяжелых гипогликемий при отсутствии их своевременного распознавания, при фобиях гипогликемий, а также совершенствование лечения дозатором инсулина, если не удастся достичь целевого уровня HbA_{1c} . Кроме того, в клинической практике НМГ помогает лучше понять, как пища, физическая нагрузка, сопутствующие заболевания, разные дозы сахароснижающих или иных препаратов и другие факторы влияют на гликемию и ее вариабельность [34, 35]. В этих ситуациях системы НМГ используются только как дополнительное средство контроля гликемии, расширяя возможности обычного СКГ. Основой для принятия клинических решений по-прежнему остаются результаты СКГ. Если постоянное применение НМГ не дает каких-либо положительных клинических результатов относительно гипогликемий или других состояний, продолжать его использовать нецелесообразно [36].

Третьей группой показаний к применению НМГ могут являться другие клинические ситуации с высокой вариабельностью гликемии, когда больному СД требуется тщательное поддержание гликемии в строго заданном диапазоне: в кардиохирургии [37], неотложной кардиологии [38], трансплантологии [39], акушерстве и неонатологии [40, 41], при проведении диализа [42], у тяжелых хирургических и ожоговых больных [43] и при иных состояниях, требующих интенсивной терапии [42]. Однако период повышенного интереса к применению НМГ в сфере ургентной медицины сменился гораздо более сдержанным отношением, и эндокринологическое общество США [44] не рекомендует использовать НМГ у больных отделений интенсивной терапии/реанимации в связи с невозможностью субъективной оценки симптомов гипогликемии и недостаточности данных о влиянии препаратов, применяющихся для интенсивной терапии, на результаты измерения глюкозы в интерстициальном пространстве. Наконец, метод НМГ используется в научных исследованиях — при изучении физиологии и патологии углеводного обмена [45], оценке эффектов пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина [46—48], разработке систем для введения инсулина «закрытого типа» (искусственной β -клетки) [20], для скрининга, мониторинга и даже прогнозирования развития СД и других нарушений углеводного обмена у больных муковисцидозом [49].

Использование приборов для НМГ противопоказано в следующих случаях: во время проведения

Таблица 1. Потенциальные барьеры к применению аппаратов для НМГ и пути их преодоления

Барьер	Комментарий
Наличие множественных факторов, влияющих на точность измерения	Непрерывная гликемическая кривая и информация о скорости и направлении изменений требуют новых стандартов точности Задержка между изменением уровня глюкозы в крови и интерстициальной жидкости, более выраженная при быстром изменении гликемии Перед принятием решения о коррекции терапии обязательно исследование гликемии обычным глюкометром
Неадекватная оценка результатов	Большая часть результатов НМГ по-прежнему интерпретируется в виде дискретных значений гликемии Обычно отсутствует квалифицированная врачебная поддержка ведения СД с помощью НМГ
Недостаточное развитие инфраструктуры для обучения	Больным и врачам требуется обучение для полной реализации преимуществ НМГ и избегания информационной перегрузки (обучение, консультации по телефону или электронной почте)
Объем работы в ежедневной клинической практике	Групповое обучение больных, стандартизованные листы учета данных, загрузка данных до визита к врачу, генерация необходимой медицинской документации, возможность автоматически трансформировать данные НМГ в набор электронных параметров могут повысить эффективность использования НМГ в клинической практике, когда ресурсы времени для работы с больным ограничены

МРТ, у пациентов, которые принимают ацетаминофен (влияние на работу сенсора), а также у пациентов с нарушениями зрения или слуха, которые не позволяют адекватно распознавать сигналы прибора.

Хотя немедленная доступность информации об изменении гликемии в ходе НМГ в режиме реального времени потенциально расширяет возможности модификации сахароснижающей терапии, существуют и определенные барьеры, связанные с новой технологией контроля глюкозы (табл. 1) [36, 42]. Так, существенными недостатками НМГ является высокая стоимость приборов и сенсоров, нехватка времени и финансирования для всестороннего обучения, страх перед переизбытком информации и опасение избыточного вмешательства в лечение. В табл. 1 даны предварительные рекомендации для разработки подходов к более эффективному практическому использованию систем НМГ [23, 25, 27, 50].

Сравнительный анализ самоконтроля и НМГ

Устройства для НМГ достаточно разнообразны, но ряд их фундаментальных свойств остается неизменным для всех типов. Например, ни один из сенсоров для НМГ не заменяет традиционный СКГ. Необходимость в последнем остается, в частности, при несоответствии результатов НМГ ощущениям больного, для калибровки системы НМГ, перед вождением автотранспортного средства, перед физической нагрузкой, для диагностики гипогликемии и оценки эффективности ее купирования. Сравнительная характеристика НМГ и СКГ приведена в табл. 2 [10, 27, 50].

Данные о сравнительной клинической эффективности НМГ и СКГ противоречивы. Так, в ряде исследований [30, 51, 52] использование НМГ у декомпенсированных больных СД не улучшало эф-

фективность лечения и не было эффективным по сравнению с обычным СКГ. В проспективном рандомизированном исследовании у 404 взрослых больных СД1 и СД2 степень снижения HbA_{1c} через 18 мес наблюдения при использовании НМГ и стандартных подходов к ведению статистически не различалась. Медико-экономический анализ также не выявил никаких преимуществ НМГ. Недостаточно высокой была и приемлемость этих устройств: через 18 мес различные их варианты продолжали использовать 20–57% больных. В группе СКГ, напротив, соотношение «затраты/польза» было более оптимальным. Первый систематический обзор, в который вошли 7 рандомизированных клинических исследований длительностью до полугода (5 из них были проведены у детей), также подтвердил отсутствие преимуществ НМГ по уровню HbA_{1c} перед СКГ, хотя при проведении НМГ отмечалась тенденция к лучшей диагностике бессимптомных ночных гипогликемий [30]. С другой стороны, в наиболее крупном и самом последнем кохрановском систематическом обзоре 22 рандомизированных сравнительных исследований НМГ и СКГ при СД1 сделан вывод о статистически значимом снижении HbA_{1c} (на 0,2%) при проведении НМГ [53]. Следует, однако, подчеркнуть, что данное снижение не превышает порогового значения в 0,5%, следовательно, не является клинически значимым, причем порога клинической значимости не достигала даже нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для этого значения (95% ДИ от –0,4 до –0,1%). Средний относительный риск тяжелой гипогликемии или кетоацидоза при использовании НМГ и СКГ не различался; однако индивидуальные показатели этих рисков в разных исследованиях были весьма вариабельны и колебались от понижения (редко) до значительного повышения (часто). Ни в одном из во-

Таблица 2. Сравнение СКГ с помощью глюкометра и НМГ

Глюкометр	Система для НМГ
<i>Устройства и функция</i>	
Устройства, с помощью которых вручную определяется уровень глюкозы в капле крови, помещаемой на тест-полоску	Сенсоры (датчики) глюкозы вводятся подкожно и постоянно автоматически регистрируют уровень гликемии в течение суток; в некоторых моделях сенсоры без замены работают до 7 сут
Некоторые модели могут хранить данные исследования гликемии; результаты затем могут быть загружены в компьютер и проанализированы специальной компьютерной программой	Результаты измерения гликемии передаются и отображаются на экране принимающего устройства или дозатора инсулина (помпы); более детально информацию о тренде гликемии и графики можно затем проанализировать на компьютере
<i>Субстрат для определения уровня глюкозы и локализация</i>	
Кровь	Интерстициальная жидкость подкожной жировой клетчатки
Кровь берут из пальца или мочки уха и помещают на тест-полоску	Сенсоры обычно вводятся в область живота, реже в латеральную поверхность плеча
<i>Характеристика данных</i>	
Гликемия в отдельный момент времени («кинокадр»)	Почти непрерывный массив значений, отражающих динамику гликемии («фильм»)
Терапевтические решения принимаются на основе дискретных данных о гликемии в редких временных точках, которые соотносят с питанием, физической активностью и другими факторами	Изменение гликемии в ответ на питание, сахароснижающую терапию, физическую активность и другие внешние факторы представлено в виде непрерывной гликемической кривой и отражает эффекты текущего и непосредственно предшествовавшего лечения
Данные глюкометра представляют собой набор точек препрандиальной гликемии примерно в одно и то же время суток и ограниченное число значений ППГ. Их можно загрузить в компьютер для ретроспективной оценки	Возможна оценка тренда гликемии (например, скорость и направление изменения гликемии) в реальном времени. Это может помочь понять, что нужно сделать для предотвращения гипо- или гипергликемии

шедших в систематический обзор 5 исследований, в которых изучалось качество жизни, существенной разницы между группами НМГ и СКГ не было.

Тем не менее в этом же систематическом обзоре указано на существование подгруппы больных СД1, у которых было выявлено не только статистически, но и клинически значимое преимущество в степени снижения HbA_{1c} : это пациенты, которые параллельно с НМГ начали использовать носимые дозаторы инсулина. По сравнению с пациентами на СКГ и инъекционной интенсифицированной инсулинотерапии, разница HbA_{1c} у них достигла $-0,7\%$ (95% ДИ от $-0,8$ до $-0,5\%$).

Клинически значимая разница в уровне HbA_{1c} (0,9%) показана и у больных СД1 с исходным его уровнем более 10% [54]. Однако целесообразность и необходимость применения НМГ как дорогостоящего метода у резко декомпенсированных больных, с нашей точки зрения, являются небесспорными, так как первые этапы улучшения компенсации у этой категории пациентов возможны в большинстве случаев с помощью обычных подходов. В явное противоречие с этими данными входит рекомендация эндокринологического общества США [44] применять НМГ в реальном времени у взрослых больных СД1 с уровнем HbA_{1c} не выше 7,0%.

Имеющиеся данные [51, 52] указывают на необходимость более тщательного отбора больных и для показаний к проведению НМГ, и для его использования только у отдельных подгрупп больных в определенных клинических ситуациях.

Новые методы анализа непрерывной гликемической кривой

Визуальная оценка кривой НМГ, расчет средних значений и некоторых других статистических параметров — только первые шаги в решении проблемы анализа и интерпретации данных НМГ [23, 55]. Показателем, который наиболее часто используется в научных публикациях по НМГ, является средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE) [56]. Однако для оптимального извлечения и обработки колоссального объема информации, которую можно извлечь с помощью техники последнего поколения (по сравнению с 4–5 точками СКГ) и который скрыт в непрерывной гликемической кривой, несомненно, нужны более специфические методы. Анализ данных НМГ довольно сложен, требует больших затрат времени и понимания физических, биохимических, физиологических и математических принципов, лежащих в основе этой технологии. Отличительной особенностью статистической обработки массива данных НМГ является то, что она имеет отношение к отдельному больному, и групповая характеристика (например, расчет среднего уровня или вариабельности гликемии) проводится после проведения серийного исследования гликемии у отдельного больного. Отсюда следует, что проблема точности исследования гликемии при НМГ шире, чем проблема точности СКГ, так как с увеличением числа параметров (не только точечное значение, но также скорость и направление изменения гликемии, т.е. тренды) растет не только сложность их обработ-

Таблица 3. Обобщенные числовые характеристики НМГ

<i>А. Средняя гликемия и отклонение от целевых значений</i>	
Средняя гликемия	Рассчитывается из данных НМГ или СКГ за все время наблюдения
Средняя гликемия до приема пищи	Средняя гликемия за определенный промежуток времени до еды, например в интервале от –60 до –0 мин
Средняя гликемия после приема пищи	Средняя гликемии за определенный промежуток времени после еды, например в интервале 60–120 мин
<i>Б. Отклонение о целевого уровня</i>	
% времени в пределах целевого диапазона 4,0–10,0, <4,0 или >10,0 ммоль/л	Сначала проводится линейная интерполяция промежуточных значений, затем рассчитывается % с учетом интерполяционных значений
% времени ≤3,0 ммоль/л	Иногда выделяют чрезвычайно низкую гликемию
% времени ≥17 ммоль/л	Иногда выделяют чрезвычайно высокую гипергликемию
<i>В. Вариабельность и интегральный риск декомпенсации СД</i>	
Индекс низкой гликемии (LBGI)	Измеряется частота и число низких значений гликемии
Индекс высокой гликемии (HBGI)	Измеряется частота и число высоких значений гликемии
Индекс декомпенсации СД	Сумма = LBGI+HBGI
Стандартное отклонение скорости изменения гликемии	Вычисляется стабильность закрытых систем управления гликемией
<i>Г. События и другие характеристики</i>	
Событие «снижение гликемии <4,0 ммоль/л (или <3,0 ммоль/л)»	
Событие «повышение гликемии >10 ммоль/л (или >17 ммоль/л)»	

ки, так и вероятность статистической ошибки. Названные характеристики в большинстве случаев могут быть представлены в цифровом и графическом виде, что позволяет проводить статистические оценки и визуальную интерпретацию результатов. Разработкой подходов к анализу данных НМГ в последние 10–15 лет занимается группа американских исследователей под руководством В. Kovatchev [25, 26, 57]. Предложенные ими параметры представлены в табл. 3 [27, 58].

Средняя гликемия и отклонение от целевых значений. Расчет средней гликемии по данным НМГ и/или по дискретным точкам гликемии — простейший вид обработки, дающий обобщенную характеристику контроля гликемии. Процент времени, проведенный ниже, выше или в пределах целевых значений гликемии, является обобщенным показателем ее флуктуации. Спектр значений гликемии, полученных при НМГ, условно делится на три клинически значимые зоны: гипогликемия и близкие значения (≤4,0 ммоль/л), целевой диапазон (4,0–10,0 ммоль/л) и гипергликемия (>10,0 ммоль/л); соответственно может быть рассчитан процент времени в пределах любых, произвольно выбранных, диапазонов, а также частота пиков высокой гипергликемии. Например, целевым диапазоном гликемии для разделения постпрандиального состояния и состояния натошак В. Kovachev и соавт. предлагают 4–8 ммоль/л. Для оценки частоты гипогликемии нижний предел может быть выбран <2,8 ммоль/л, а для выраженной гипергликемии >17,0 ммоль/л.

Симметризация непрерывной гликемической кривой. Многие биостатистические методы применимы

только к данным с нормальным типом распределения. Однако показатели суточной гликемии при СД1 имеют тип распределения, отличающийся от нормального: уровень высокой гликемии (>10,0 ммоль/л) занимает гораздо более широкий диапазон значений, чем пониженной (<3,9 ммоль/л). Из-за этого диапазон обычных целевых значений гликемии для большинства больных СД (от 3,9 до 10,0 ммоль/л) не совпадает с центром всего диапазона гликемии, в действительности встречающейся у больных СД [59]. Несовпадение целевого и реального диапазонов гликемии особенно очевидно при СД1, причем центр (мода) реального диапазона находится на уровне очень высокой гликемии. Из сказанного следует, что если в результате многократного определения гликемии в течение суток получены ее среднесуточное значение и стандартное отклонение, то они адекватно описывают динамику гликемии только в том крайне редком случае, когда ее значения симметрично расположены вокруг среднего. Поскольку распределение гликемии асимметрично, то расчеты среднего значения гликемии и сопоставление стандартных отклонений невозможно и неинформативно. Более того, может оказаться, что при сравнении двух больных или двух групп средние значения гликемии будут совпадать, но риск гипогликемии может быть различным; именно в таких ситуациях используется гипогликемический индекс LBGI.

Наконец, если стоит задача оценки эффективности сахароснижающей терапии, в частности поддержания гликемии в заданном диапазоне, то в этом случае необходимо рассчитать параметр, который был бы равно чувствителен и к низким, и к высоким

значениям гликемии. Поскольку улучшение в диапазоне низких значений гликемии (недопущение снижения уровня глюкозы ниже 3,5—3,9 ммоль/л) не равнозначно улучшению в области высоких значений (поддержание уровня гликемии не выше заданного), то возникает проблема одновременного статистического анализа неравноценных участков гликемической кривой.

Решение проблемы статистической обработки асимметричных данных гликемии было предложено В. Kovachev и соавт. [60]. Они выполнили логарифмическую трансформацию данных гликемии, что позволило расположить шкалу гликемии симметрично вокруг так называемого нулевого значения. В «нулевом значении» совпадают, с одной стороны, середина числового интервала значений гликемии, а с другой, точка гликемии 6,25 — желательное, по мнению авторов, среднее значение гликемии при СД1. Кроме того, с помощью данного метода удалось разработать индексы риска развития гипо- и гипергликемии, прогнозировать значения HbA_{1c} и вероятность развития тяжелой гипогликемии [55, 61, 62].

Графики. Традиционный график НМГ дает наглядное общее представление о значениях и колебании гликемии у конкретного больного в каждой точке измерения, т.е. с интервалами 5 мин в течение суток. Можно построить графики дополнительных типов, отражающие описанные выше числовые характеристики непрерывной гликемической кривой. На графике могут быть отражены так называемые агрегированные данные гликемии. Агрегация точек непрерывной кривой нужна для того, чтобы в случае близких значений гликемии (например, 8,5 и 8,8 ммоль/л), которые практически идентичны для принятия клинических решений, учитывать группу близких значений в виде одного интегрального параметра. Построение агрегированного графика позволяет наглядно выделить время, в течение которого гликемия находилась ниже, в пределах или выше целевых значений. При значениях гликемии, близких к целевым, агрегация точек позволяет увидеть

преимущественную тенденцию гликемии по отношению к целевому диапазону. При этом можно включить не два порога (нижний и верхний предел оптимальных значений гликемии), но и другие, например, чрезмерно высокую (>15 ммоль/л) и очень низкую (<2 ммоль/л) гликемию. Кроме того, можно агрегировать данные гликемии за произвольно выбранный промежуток времени, например за 30 мин при СД1 или за более длительный период у больных СД2, у которых гликемия изменяется медленнее. Плотность агрегированных точек, отражающих нахождение гликемии в определенных зонах, тоже может характеризовать результаты лечения.

Графически можно отображать и колебания предложенных В. Kovachev и соавт. специальных индексов: гипогликемического (LBGI) и гипергликемического индекса (HBGI), которые рассчитываются по часовым значениям кривой НМГ. Чем более выражено отклонение гликемии от целевых значений, тем больше возрастают индексы риска. Преимущество графика риска заключается в возможности сравнения риска гипер- и гипогликемии при одновременном игнорировании вариабельности гликемии, находящейся в пределах целевых значений, что улучшает восприятие и информативность результатов. Обычный визуальный анализ кривой гликемии такой возможности не дает. Чем лучше гликемический контроль, тем меньше ширина графика риска.

Таким образом, клиническую разработку нового технологического метода — НМГ — нельзя считать завершенной, а возможности метода в плане достижения компенсации углеводного обмена или решения других проблем ведения больных СД исчерпанными. Представляется целесообразным усовершенствовать новые методы обработки данных НМГ и оценить их информативность при СД1 и СД2 в сопоставлении с СКГ, чтобы в конечном итоге более четко определить категории больных и клинические ситуации, диктующие необходимость проведения НМГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Изд. 5-е. М 2011.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabet Care 2011; 34: Suppl 1: S11—S61.
3. Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Diabet Care 2005; 28: 1245—1249.
4. Akalin S., Berntorp K., Ceriello A., Das A.K., Kilpatrick E.S., Koblitz T., Munichoodappa C.S., Pan C.Y., Rosenthal W., Shestakova M., Wolnik B., Woo V., Yang W.Y., Yilmaz M.T. Global Task Force on Glycaemic Control. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control Int J Clin Pract 2009; 63: 10: 1421—1425.
5. Balkau B., Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., Borch-Johnsen K., Pyörälä K., DECODE Study Group; European Diabetes Epidemiology Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. Diabetologia 2004; 47: 2118—2128.
6. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? Diabetes 2005; 54: 1—7.
7. Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Goode K., Atkin S.L. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple

- episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 2553–2561.
8. Аметов А.С., Карпова Е.В., Мельник А.В. Значение непрерывного мониторинга гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *РМЖ* 2008; 28: 1845.
 9. Анциферов М.Б., Котешкова О.М., Орлова Е.В. Современные технические средства в лечении сахарного диабета (дозаторы инсулина, системы НМГ). *Фарматека* 2006; 17: 2–5.
 10. Boland E., Monsod T., Delucia M., Brandt C.A., Fernando S., Tamborlane W.V. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabet Care* 2001; 24: 1858–1862.
 11. Brownlee M., Hirsch I.B. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications *JAMA* 2006; 295: 1707–1708.
 12. Lachin J.M., Genuth S., Nathan D.M., Zinman B., Rutledge B.N., DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial revisited. *Diabet* 2008; 57: 995–1001.
 13. Barr E., Zimmet P., Welborn T., Jolley D., Magliano D.J., Dunstan D.W., Cameron A.J., Dwyer T., Taylor H.R., Tonkin A.M., Wong T.Y., McNeil J., Shaw J.E. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116: 2: 151–157.
 14. Raz I., Wilson P.W., Strojek K., Kowalska I., Bozиков V., Gitt A.K., Jermendy G., Campaigne B.N., Kerr L., Milicevic Z., Jacober S.J. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabet Care* 2009; 32: 3: 381–386.
 15. Siegelar S.E., Kerr L., Jacober S.J., Devries J.H. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a reanalysis of the HEART2D study. *Diabet Care* 2011; 34: 4: 855–857.
 16. Holman R.R., Haffner S.M., McMurray J.J., Bethel M.A., Holzhauer B., Hua T.A., Belenkov Y., Boolell M., Buse J.B., Buckley B.M., Chacra A.R., Chiang F.T., Charbonnel B., Chow C.C., Davies M.J., Deedwania P., Diem P., Einhorn D., Fonseca V., Fulcher G.R., Gaciong Z., Gaztambide S., Giles T., Horton E., Ilkova H., Jenssen T., Kahn S.E., Krum H., Laakso M., Leiter L.A., Levitt N.S., Mareev V., Martinez F., Masson C., Mazzone T., Meaney E., Nesto R., Pan C., Prager R., Raptis S.A., Rutten G.E., Sandstroem H., Schaper F., Scheen A., Schmitz O., Sinay I., Soska V., Stender S., Tamás G., Tognoni G., Tuomilehto J., Villamil A.S., Vozár J., Califf R.M., N-AVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 16: 1463–1476.
 17. Clarke W., Kovatchev B. Continuous glucose sensors: continuing questions about clinical accuracy. *J Diabet Sci Technol* 2007; 1: 669–675.
 18. Kovatchev B., Gonder-Frederick L., Cox D., Clarke W. Evaluating the accuracy of continuous glucose monitoring sensors. *Diabet Care* 2004; 27: 1922–1928.
 19. Keenan D., Mastrototaro J., Voskanyan G., Steil G. Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: a review of current technology. *J Diabet Sci Technol* 2009; 3: 5: 1207–1214.
 20. Clarke W., Anderson S., Breton M., Patek S., Kashmer L., Kovatchev B. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: the Virginia experience. *J Diabet Sci Technol* 2009; 3: 5: 1031–1038.
 21. D'Archangelo M.J. Unlocking the potential of continuous glucose monitoring: a new guideline supports the development of continuous glucose monitoring devices. *J Diabet Sci Technol* 2009; 3: 2: 363–365.
 22. Gross T.M., Mastrototaro J. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. *Diabet Technol Ther* 2000; 2: Suppl 1: 19–26.
 23. Breton M., Kovatchev B., Dalla Man C., Cobelli C. In Silico Pre-clinical Trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes. *Diabet Sci Technol* 2008; 2: 5: 853–862.
 24. Garg S., Zisser H., Schwartz S., Bailey T., Kaplan R., Ellis S., Jovanovic L. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabet Care* 2006; 29: 44–50.
 25. Kovatchev B., Anderson S., Heinemann L., Clarke W. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabet Care* 2008; 31: 1160–1164.
 26. Kovatchev B., Breton M., Clarke W.L. Analytical methods for the retrieval and interpretation of continuous glucose monitoring data in diabetes. *Methods Enzymol* 2009; 454: 69–86.
 27. Clarke W., Kovatchev B. Statistical tools to analyze continuous glucose monitor data. *Diabet Technol Ther* 2009; 11: Suppl 1: 45–54.
 28. Evert A., Trence D., Catton S., Huynh P. Continuous glucose monitoring technology for personal use: an educational program that educates and supports the patient. *Diabet Educ* 2009; 35: 4: 565–567, 571–573, 577–580.
 29. Петрайкина Е.Е., Пронина Е.А., Рыбкина И.Г., Михайлова Т.Д., Манджиева Э.Т., Духарева О.В. Оптимизация контроля гликемии при нарушении углеводного обмена у детей. *Педиатрия* 2007; 3: 58–65.
 30. Chetty V., Almulla A., Oduyungbo A., Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGM) versus intermittent whole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA_{1c}) levels in Type I diabetic patients: a systematic review. *Diabet Res Clin Pract* 2008; 81: 1: 79–87.
 31. Tanenberg R., Newton C., Drake A. Confirmation of hypoglycemia in the «dead-in-bed» syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocrinol Pract* 2010; 16: 2: 244–248.
 32. McGowan K., Thomas W., Moran A. Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGM in patients with tightly controlled Type 1 diabetes. *Diabet Care* 2002; 25: 1499–1503.
 33. Ryan E., Germsheid J. Use of continuous glucose monitoring system in the management of severe hypoglycemia. *Diabet Technol Ther* 2009; 11: 10: 635–639.
 34. Bevier W., Zisser H., Jovanovic L., Finan D., Palerm C., Seborg D., Doyle F. Use of continuous glucose monitoring to estimate insulin requirements in patients with type 1 diabetes mellitus during a short course of prednisone. *J Diabet Sci Technol* 2008; 2: 4: 578–583.
 35. Daenen S., Sola-Gazagnes A., M'Bemba J., Dorange-Breillard C., Defer F., Elgrably F., Larger E., Slama G. Peak-time determination of post-meal glucose excursions in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Metabol* 2010; 36: 2: 165–169.
 36. Wilson D., Block J. Real-time continuous glucose monitor use and patient selection: what have we learned and where are we going. *Diabet Technol Ther* 2005; 7: 788–791.
 37. Logtenberg S., Kleefstra N., Snellen F., Groenier K., Slingerland R., Nierich A., Bilo H. Pre- and postoperative accuracy and safety of a real-time continuous glucose monitoring system in cardiac surgical patients: a randomized pilot study. *Diabet Technol Ther* 2009; 11: 1: 31–37.
 38. Radermecker R., Sultan A., Piot C., Remy A., Avignon A., Renard E. Continuous glucose monitoring as a tool to identify hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute coronary syndromes. *Diabet Med* 2009; 26: 2: 167–170.
 39. Rodríguez L., Knight R., Heptulla R. Continuous glucose monitoring in subjects after simultaneous pancreas-kidney and kidney-alone transplantation. *Diabet Technol Ther* 2010; 12: 5: 347–351.

40. Iafusco D., Stoppoloni F., Salvia G., Verneti G., Passaro P., Petrovski G., Prisco F. Use of real time continuous glucose monitoring and intravenous insulin in type 1 diabetic mothers to prevent respiratory distress and hypoglycaemia in infants. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 1: 8: 23.
41. Iglesias Platas I., Thió Lluch M., Pociello Almiñana N., Morillo Palomo A., Iriondo Sanz M., Krauel Vidal X. Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology* 2009; 95: 3: 217—223.
42. Signal M., Pretty C., Chase J., Le Compte A., Shaw G. Continuous glucose monitors and the burden of tight glycemic control in critical care: can they cure the time cost? *J Diabet Sci Technol* 2010; 4: 3: 625—635.
43. Rabiee A., Andreasik R., Abu-Hamdah R., Galiatsatos B., Khouri Z., Gibson B., Andersen D., Elahi D. Numerical and clinical accuracy of a continuous glucose monitoring system during intravenous insulin therapy in the surgical and burn intensive care units. *J Diabet Sci Technol* 2009; 3: 4: 951—959.
44. Klonoff D.C., Buckingham B., Christiansen J.S., Montori V.M., Tamborlane W.V., Vigersky R.A., Wolpert H. Continuous Glucose Monitoring: An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines. *Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96: 10: 2968—2979.
45. Schiaffini R., Brufani C., Russo B., Fintini D., Migliaccio A., Pecorelli L., Bizzarri C., Lucidi V., Cappa M. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 4: 705—710.
46. Fox L., Beck R., Xing D. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Variation of interstitial glucose measurements assessed by continuous glucose monitors in healthy, nondiabetic individuals. *Diabet Care* 2010; 33: 6: 1297—1299.
47. Bao Y., Zhou J., Zhou M., Cheng Y., Lu W., Pan X., Tang J., Lu H., Jia W. Glipizide controlled-release tablets, with or without acarbose, improve glycaemic variability in newly diagnosed Type 2 diabetes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 7: 5—6: 564—568.
48. Overland J., Molyneaux L., Tewari S., Fatouros R., Melville P., Foote D., Wu T., Yue D. Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. *Diabet Obes Metabol* 2009; 11: 5: 460—463.
49. Simon B., Treat V., Marco C., Rosenberg D., Joseph J., Hipszer B., Li Y., Chervoneva I., Padron-Massara L., Jabbour S. A comparison of glycaemic variability in CSII vs. MDI treated type 1 diabetic patients using CGMS. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 12: 1858—1863.
50. Древаль А.В. Лечение сахарного диабета и сопутствующих заболеваний. М: Эксмо 2010.
51. Cooke D., Hurel S., Casbard A., Steed L., Walker S., Meredith S., Nunn A., Manca A., Sculpher M., Barnard M., Kerr D., Weaver J., Ahlquist J., Newman S. Randomized controlled trial to assess the impact of continuous glucose monitoring on HbA(1c) in insulin-treated diabetes (MITRE Study). *Diabet Med* 2009; 26: 5: 540—547.
52. Newman S., Cooke D., Casbard A., Walker S., Meredith S., Nunn A., Steed L., Manca A., Sculpher M., Barnard M., Kerr D., Weaver J., Ahlquist J., Hurel S. A randomised controlled trial to compare minimally invasive glucose monitoring devices with conventional monitoring in the management of insulin-treated diabetes mellitus (MITRE). *Health Technol Ass* 2009; 13: 28: 1—194.
53. Langendam M., Luijck Y.M., Hooft L., Devries J.H., Mudde A.H., Scholten R.J. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008101.
54. Pickup J.C., Freeman S.C., Sutton A.J. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: metaanalysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343: d3805.
55. Kovatchev B., Straume M., Cox D., Farhy L. Risk analysis of blood glucose data: a quantitative approach to optimizing the control of insulin dependent diabetes. *J Theor Med* 2000; 3: 1—10.
56. Baghurst P.A. Calculating the mean amplitude of glycemic excursion from continuous glucose monitoring data: an automated algorithm. *Diabet Technol Ther* 2011; 13: 3: 296—302.
57. Kovatchev B., Clarke W., Breton M., Brayman K., McCall A. Quantifying temporal glucose variability in diabetes via continuous glucose monitoring: mathematical methods and clinical application. *Diabet Technol Ther* 2005; 7: 849—862.
58. Kovatchev B., Otto E., Cox D., Gonder-Frederick L., Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabet Care* 2006; 29: 2433—2438.
59. Pretty C., Chase J., Le Compte A., Shaw G.M., Signal M. Hypoglycemia detection in critical care using continuous glucose monitors: an in silico proof of concept analysis. *J Diabet Sci Technol* 2010; 4: 1: 15—24.
60. Kovatchev B., Cox D., Gonder-Frederick L., Clarke W. Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications. *Diabet Care* 1997; 20: 1655—1658.
61. Kovatchev B., Cox D., Gonder-Frederick L., Clarke W. Methods for quantifying self-monitoring blood glucose profiles exemplified by an examination of blood glucose patterns in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabet Tech Ther* 2002; 4: 295—303.
62. Kovatchev B., Cox D., Kumar A., Gonder-Frederick L., Clarke W. Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data. *Diabet Technol Ther* 2003; 5: 817—828.