

№1 Том 10
2022

Фармакоэкономика
теория и практика



Pharmacoeconomics
theory and practice

№1 Volume 10
2022

- ❑ ОЦЕНКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ ПО ДАННЫМ САМОКОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ПРОВЕДЕНИЮ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА
- ❑ ПРИМЕНЕНИЕ SWOT-АНАЛИЗА ПРИ СТРАТЕГИЧЕСКОМ ПОДХОДЕ К УПРАВЛЕНИЮ РЕСУРСАМИ МЕДИЦИНСКОГО ИМУЩЕСТВА В ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
- ❑ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ И ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: МОДЕЛЬ ЗАТРАТЫ НА РЕСПОНДЕНТА

ОЦЕНКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ ПО ДАННЫМ САМОКОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ПРОВЕДЕНИЮ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА

Анциферов М.Б.¹, Галстян Г.Р.², Зилов А.В.³, Майоров А.Ю.², Маркова Т.Н.^{4,6}, Демидов Н.А.⁵, Котешкова О.М.¹, Курганович А.В.⁷, Пашкова Е.Ю.^{8,9}, Колбин А.С.^{10,11}, Арепьева М.А.¹¹, Курылев А.А.^{10,12}

¹ ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

² ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

⁵ ГБУЗ «Больница г. Московский Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

⁶ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва Россия

⁷ ГБУЗ «ДПП №125 Департамента здравоохранения города Москвы» г. Москва

⁸ ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы» г. Москва

⁹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

¹⁰ ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

¹¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

¹² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.1.2022.1>

РЕЗЮМЕ

ОБОСНОВАНИЕ. Традиционно используемые критерии оценки гликемического контроля (HbA1c, глюкоза плазмы натощак и постпрандиальная гликемия) имеют ограниченную информативность для оценки риска развития неблагоприятных исходов при сахарном диабете (СД). Установлено, что высокая вариабельность гликемии (ВГ) ассоциирована с риском развития тяжелых гипогликемий и является самостоятельным предиктором сосудистых осложнений СД, а также общей и сердечно-сосудистой смертности при СД 2 типа. В настоящее время изучены механизмы негативного влияния выраженной ВГ на возникновение и прогрессирование осложнений СД. Согласно рекомендациям международного консенсуса по использованию непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) 2017 г. и 2019 г. для оценки ВГ используется расчет коэффициента вариации (CV) по данным НМГ с рекомендуемой длительностью мониторинга не менее 14 дней. Однако, процедура НМГ имеет свои ограничения: является дорогостоящей, обычно проводится в течение 5-7 дней.

ЦЕЛЬ: осуществить оценку соответствия ВГ, измеренной по результатам НМГ и самоконтроля глюкозы крови (СГК), а также предложить алгоритм оценки ВГ по данным СГК, наиболее соответствующий НМГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Анализ выполнен ретроспективно на основании данных рутинных исследований НМГ и СГК, собранных в ходе ранее проведенного исследования в выборке из 35 взрослых пациентов с неудовлетворительным контролем СД 1 типа. Длительность проведения самоконтроля составила ~17 дней (95 ДИ: 14,88-18,43). Моделирование осуществляли по методу Монте-Карло, для каждого пациента $n=1500$ раз из данных НМГ в течение каждого дня. Методом имитационного моделирования определяли: время первого измерения, количество изме-

рений в сутки, длительность периода самоконтроля с целью повышения чувствительности и специфичности используемого алгоритма.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разработан и валидирован алгоритм оценки CV глюкозы по данным СГК, предусматривающий не менее 7 измерений в сутки, длительность периода самоконтроля не менее 14 дней. Максимальную ошибку оценки ВГ наблюдают при попадании значения CV, рассчитанного по данным СГК, в интервал 35% - 40%, что требует проведения НМГ. При значении CV ниже 35% и выше 40% можно сделать вывод о низкой или высокой истинной ВГ (с точностью не менее 95%).

ВЫВОДЫ. Разработанный алгоритм оценки CV по данным СГК имеет чувствительность и специфичность не менее 96% и 84% соответственно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Вариабельность гликемии (ВГ), HbA1c, глюкоза плазмы натощак (ГПН), постпрандиальная гликемия (ППГ), коэффициент вариации (CV), непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ), самоконтроль глюкозы крови (СГК).

ОБОСНОВАНИЕ. К настоящему времени стало абсолютно ясно, что традиционно используемые критерии оценки (HbA1c, глюкоза плазмы натощак и постпрандиальная гликемия) отражают неполностью как степень гликемического контроля, так и риск развития неблагоприятных исходов при сахарном диабете (СД). Установлено, что высокая вариабельность гликемии (ВГ) ассоциирована с риском развития тяжелых гипогликемий, которые свидетельствуют о неудовлетворительном контроле заболевания. Кроме того, ВГ является самостоятельным предиктором сердечно-сосудистых осложнений СД, а также общей и сердечно-сосудистой смертности при СД 2 типа (СД2) [1-3]. В последнее время показатели ВГ всё шире используются в повседневной практике в связи с широким

внедрением непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ). Согласно рекомендациям международного консенсуса по использованию НМГ 2017 г. и 2019 г. [9,10] для оценки ВГ используется расчет КВ (коэффициент вариации) по данным НМГ с рекомендуемой длительностью мониторинга не менее 14 дней (Таб.1). Однако, процедура НМГ имеет свои ограничения: является дорогостоящей, обычно проводится в течение 5-7 дней.

В этой связи было проведено пилотное исследование по оценке статистической значимости различий между показателями ВГ (КВ), полученными с помощью НМГ и с помощью самоконтроля глюкозы крови (СГК) [11]. Целью проведенного пилотного исследования было изучение возможности использования СГК с помощью индивидуального глюкометра для оценки ВГ в сравнении с НМГ. По результатам исследования выявлена сильная прямая корреляция между КВ, полученным по данным СГК и НМГ ($r = 0,965$, $p < 0,001$). У 88% пациентов показатели ВГ, определенные с помощью НМГ и СГК, статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Если по СГК был получен КВ $> 40\%$, то вероятность, того, что по данным НМГ КВ также превысит 36%, была больше 95% [12].

Второй этап исследования представлен в данной работе. Он включал оценку ВГ у 35 пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

ЦЕЛЬ: оценить соответствие ВГ по результатам НМГ и СГК, а также предложить алгоритм оценки ВГ по данным самоконтроля, наиболее соответствующий НМГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

Место и время проведения исследования.

В исследование включены данные пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва; ГБУЗ «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва и ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы» г. Москва, с ноября 2018 г. по май 2019 г.

Исследуемая популяция и способ формирования выборки.

В исследование включались данные СГК и НМГ 35 пациентов с СД 1 типа, проходивших обследование и лечение в вышеперечисленных лечебных учреждениях с ноября 2018 г. по май 2019 г. Выборка формировалась произвольно.

Дизайн исследования

Проведённое исследование является многоцентровым, наблюдательным, одновыборочным, неконтролируемым и сравнительным.

Методы

Критерием включения в исследование служил факт успешного участия в первом пилотном исследовании с наличием полного набора данных СГК и НМГ для пациента. При этом данные СГК собраны с помощью различных глюкометров для индивидуального использования, калиброванных по плазме крови. Данные НМГ собирались при помощи сенсора IPго (Medtronic BV) для суточного мониторинга уровня глюкозы.

Критериями исключения были следующие: отказ сенсоров и как следствие потеря части или всех данных НМГ, использование только одного сенсора в течение 7 дней (неявка на визит к врачу для замены сенсора).

Материалом для выполнения данного исследования послужили результаты предыдущего пилотного исследования в выборке из 35 пациентов с неудовлетворительным контролем СД1 [12]: 9 (26%) мужчин и 26 (74%) женщин. Возраст пациентов $39,6 \pm 11,2$ лет, длительность заболевания $16,9 \pm 11,3$ лет, индекс массы тела $26,6 \pm 4,4$ кг/м², уровень HbA1c $7,9 \pm 1,7\%$.

Исходными данными для анализа послужили результаты измерения уровня глюкозы крови (ГК), полученные с помощью СГК и уровня глюкозы в межклеточной жидкости, полученный при НМГ, проводимых одновременно.

Пациентам, включенным в пилотное исследование, устанавливали сенсор IPго для НМГ. Так как длительность работы сенсора составляет 7 дней, для проведения данной работы было использовано по 2 сенсора на каждого пациента. Для анализа данных самоконтроля использовали специально разработанный дневник ВГ, который позволил на основе проводимого ежедневного самоконтроля (4–7 измерений в сутки) рассчитывать показатель КВ.

В настоящем исследовании проанализировано 145 199 измерений НМГ и 2 643 измерений ГК в режиме самоконтроля, были рассчитаны по-

казатели КВ, которые сравнивались между собой. Расчет КВ по данным НМГ был принят за эталон. Согласно существующим международным консенсусам, результат определяли как:

- высокая вариабельность (КВ по данным НМГ более или равно 36%);
- низкая вариабельность (КВ по данным НМГ менее 36%) [9,10].

Основной задачей текущего исследования являлось определение условий, при которых оценка КВ, рассчитанного по данным самоконтроля ГК, будет приемлемой с позиции достоверности. Для решения этой задачи:

- отработывался эффективный алгоритм мониторинга ГК методом СГК,
- проводилась оценка измерений по глюкометру на предмет выявления ситуаций, которые могли бы привести к серьезным расхождениям с истинным КВ (по данным НМГ).

Для отработки эффективного алгоритма мониторинга ГК с помощью СГК определяли следующие параметры:

- количество измерений в сутки;
- продолжительность (количество дней) измерений;
- временной диапазон измерений в течение суток.

Статистический анализ:

Статистический анализ производился в несколько этапов. Статистическое наблюдение включало сбор и подготовку данных, проверку ошибок. Описательная статистика включала расчет средних значений таких показателей, как количество самостоятельных измерений пациентом показателя глюкозы крови в день, среднее число дней проведения измерений, расчет доверительных интервалов (ДИ).

Были построены вариационные ряды и проведены анализы распределений на базе некоторых признаков – в частности распределения пациентов по значениям КВ, распределения частоты измерений самоконтроля по времени в течение дня и распределения ошибок между значениями уровня глюкозы крови при самостоятельных измерениях и НМГ, сопоставленных по времени.

Так же был проведен корреляционный анализ между значениями уровня глюкозы при НМГ и при самоконтроле у пациентов. На базе выявленных закономерностей было проведено имитационное моделирование методом Монте-Карло для вычисления вероятностных характеристик процесса классификации пациентов в зависимости от значения КВ.

Для построения модели из-за малого размера выборки в основном использовались непараметрические статистические методы, с последующей оценкой риска высокого КВ в зависимости от КВ, полученного при самоконтроле. Все расчеты проводились в среде MATLAB R2014a.

Использовались следующие статистические методы:

- корреляционный анализ методом Пирсона
- непараметрическая аппроксимация функций распределения на основе выборки методом равноинтервальной гистограммы с последующей ядерной оценкой плотности, либо путем подбора теоретической кривой логнормального распределения методом наименьших. Впоследствии найденные функции были использованы в компьютерном моделировании.

- исследование распределения вероятности ошибки классификации уровня КВ (высокий-низкий) на базе бутстреп-метода, который в свою очередь основывается на многократном случайном отборе из исходной выборки методом Монте-Карло. Благодаря такому подходу удалось сгенерировать большое число псевдобыборок (псевдопациентов) для более надежного оценивания структурных характеристик совокупности.

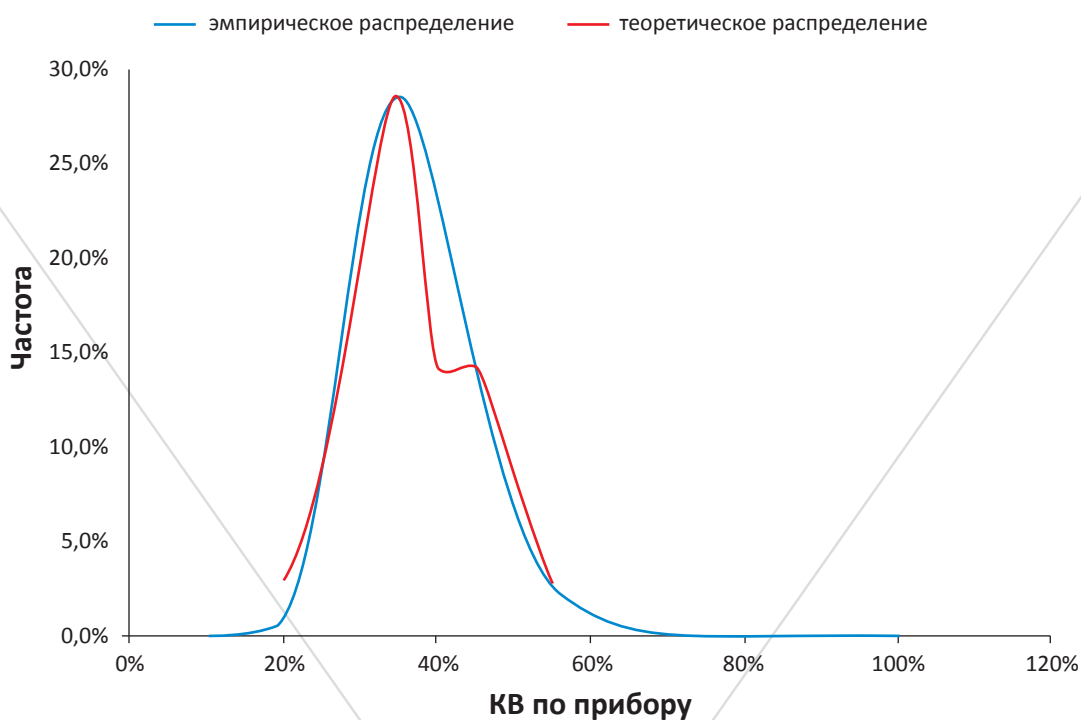
Поскольку для данной работы использовались результаты ранее выполненного исследования [12], то ее целью не было сравнение выборок пациентов. Из-за этого вопросы размера выборки и тестирования гипотез не применимы, так как выборки не сравнивались, гипотезы не тестировались.

Этическая экспертиза:

В связи с ретроспективным характером исследования показателей, которые были получены для целей лечения пациентов, но не в интересах исследования [12], этическая экспертиза не проводилась.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные данные по НМГ: у 16 пациентов из 35 были промежутки в наблюдениях от 1 дня до 3 месяцев, связанные с заменой сенсора или трансмиттера НМГ, что может вызвать ошибку измерений и является определенным допущением. По значению КВ, вычисленного при помощи НМГ, было получено логнормальное распределение. (Рис.1) Расчеты



КВ – коэффициент вариации, НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы.

Рисунок 1. Логнормальное распределение пациентов по истинному (НМГ) значению КВ

производили как для текущего распределения по исходным данным (35 пациентов), так и для приведенного на Рис.1 примера корректировки согласно логнормальному распределению.

Исходные данные по самоконтролю: исходные данные составили 583 измерения. Среднее количество измерений в сутки у одного пациента составило 4,53 [95% доверительный интервал (ДИ): 4,36-4,70]. Время (количество дней), в течение которого пациенты осуществляли измерения, в среднем составило 16,67 дней [95% ДИ: 14,88-18,43]. Данных 35 пациентов для полноценной оценки влияния количества дней на значения КВ недостаточно, поэтому исходили из международных рекомендаций: длительность измерений для оценки КВ не менее 14-ти дней. Как видно из представленных на Рис. 2 данных, при НМГ, в отличие от самоконтроля, отсутствовали значения уровня ГК ниже 2,2 ммоль/л и выше 22,2 ммоль/л. Эти значения были расценены как выбросы, и дальнейшее их использование в расчете КВ не рекомендовано.

Сравнение данных НМГ и самоконтроля ГК: известные данные глюкометра были сопоставлены с ближайшими данными НМГ таким образом, чтобы время между этими измерениями не превышало 6 минут, все остальные измерения были исключены из анализа (10%). Общая корреляция между измерениями НМГ и глюкометра составила 94,1%, с учетом выбросов - 94,3%. Отдельно по пациентам корреляция была в пределах от 77% до 99% (Рис. 3). Сравнение средних значений по данным НМГ и самоконтроля приведено в Таб. 1: 95% ДИ средних значений существенно перекрываются, разница между ними не имеет статистической значимости ($p=0,18$), среднее значение КВ по данным самоконтроля и НМГ составляет 44% и 45% соответственно. Таким образом, отсутствие статистически значимых различий позволяет сделать вывод о том, что данные самоконтроля ГК полностью повторяют данные НМГ.

Определение оптимального количества измерений СГК в день и оптимального времени первого измерения: были смоделированы различные временные интервалы: 0-3 часов утра; 3-6 часов утра; 3-9 часов утра с различным числом измерений ГК в сутки (5,7,9,10 измерений). Полученные

графики показали, что с увеличением количества измерений точность попадания в истинное значение КВ увеличивалась. Учитывая необходимость выбора минимального количества измерений в сутки, оптимальным представляется 7 измерений, что в целом согласуется с полученными ранее данными [13]. При этом варианты с первым измерением в диапазоне 0-3 и 3-6 часов утра для 7-ми измерений в день практически совпали. Наибольшая ошибка классификации была получена для времени первого измерения после 6 часов утра. Таким образом, было вычислено оптимальное время первого измерения гликемии - от 0 до 6 часов утра.

Вероятность ошибки классификации: как видно из данных, представленных на Рис. 4, наибольшая вероятность ошибки классификации наблюдается, если расчетное значение КВ (глюкометром) попадает в диапазон 35%-40%. Проведенный анализ показал наиболее оптимальные параметры алгоритма осуществления СГК с целью определения КВ:

- количество измерений в сутки не менее 7;
- время первого измерения уровня глюкозы не позднее 6 часов утра;
- длительность периода осуществления измерений не менее 14 дней;
- измерения, при которых уровень глюкозы крови ниже 2,2 ммоль/л или выше 22,2 ммоль/л, необходимо исключить.
- при полученных глюкометром значениях КВ= 35%-40% вероятность ошибки велика, поэтому необходимо сделать НМГ.

Проведенные расчеты показывают, что у значительной части пациентов метод НМГ для оценки КВ может быть заменен на СГК с низкой ошибкой классификации. На Рис. 5 предложен алгоритм определения КВ по результатам самоконтроля.

Расчет чувствительности и специфичности предлагаемого алгоритма приведен в Таб. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ.

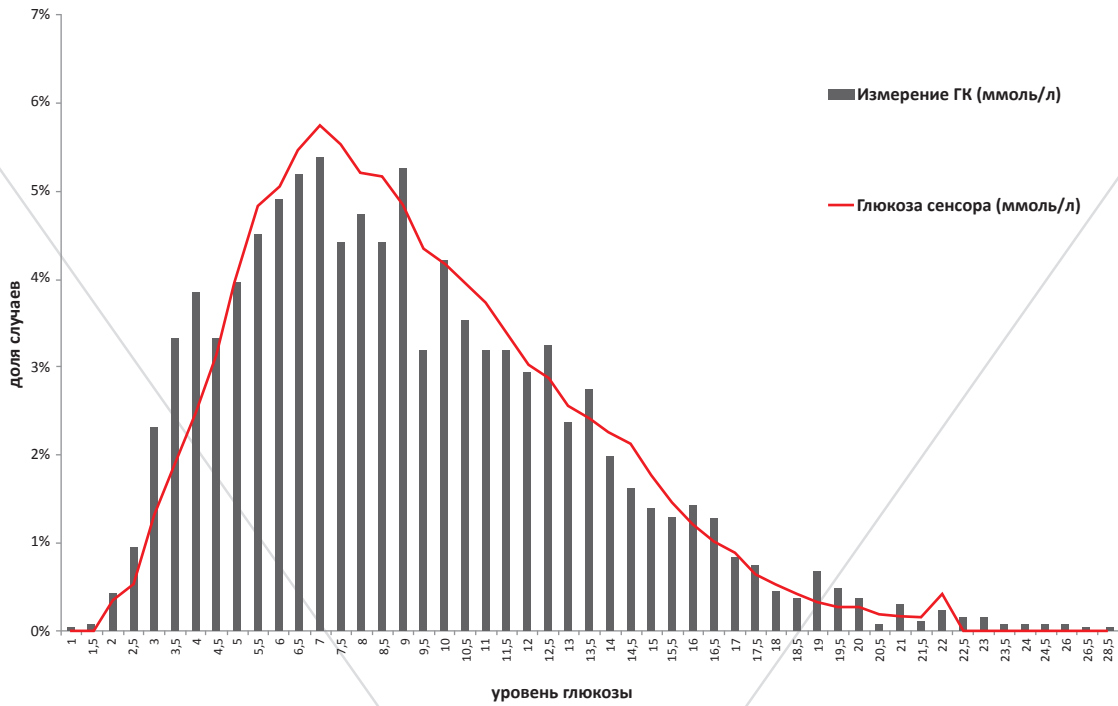
Сопоставление с другими публикациями

На сегодняшний день уже не вызывает сомнений целесообразность внедрения параметра ВГ в качестве терапевтической цели при лечении

Таблица 1. Средние значения уровней глюкозы крови по данным НМГ и самоконтроля

Показатель	Среднее содержание глюкозы крови (ммоль/л)	Стандартное отклонение ммоль/л	95% ДИ ммоль/л	КВ (%)
Данные НМГ	9,28	3,85	9,26-9,30	45%
Данные самоконтроля	9,17	4,25	9,02-9,34	44%

НМГ – непрерывное мониторирование гликемии; ДИ – доверительный интервал; КВ - коэффициент вариации



ГК – глюкоза крови по глюкометру.

Рисунок 2. Сопоставление данных НМГ и самоконтроля ГК

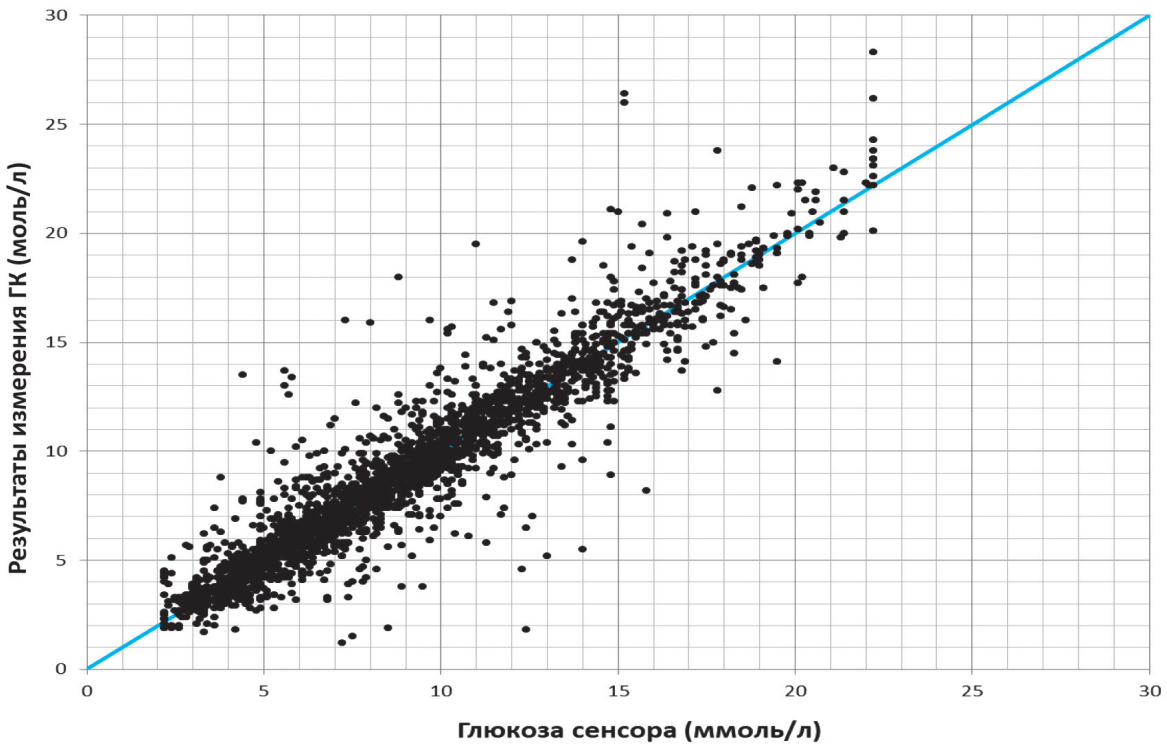
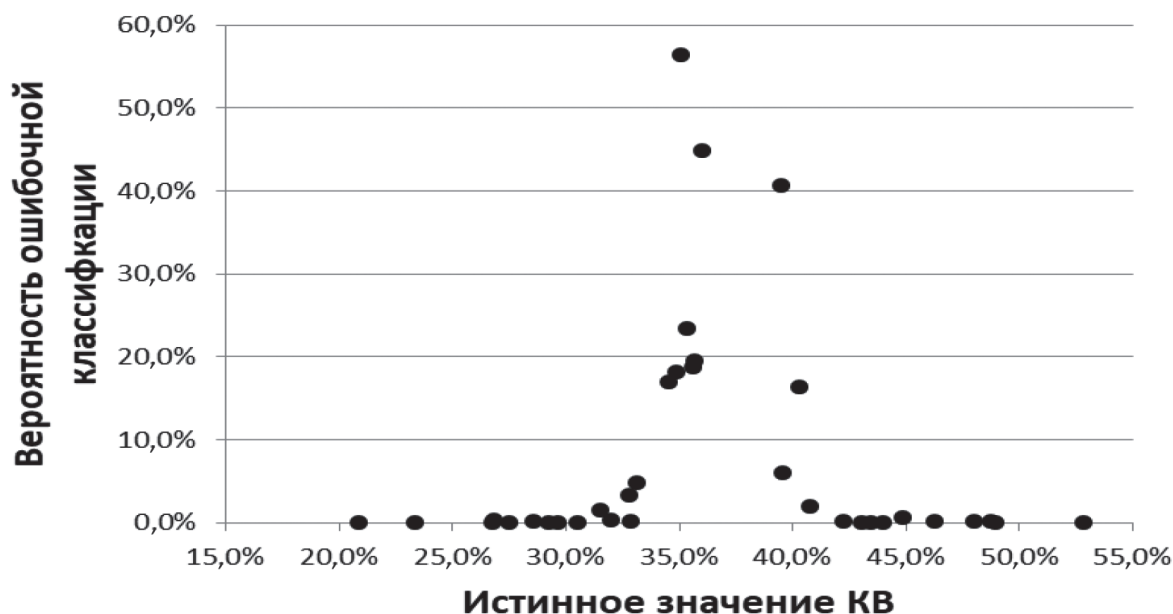


Рисунок 3. Диаграмма рассеяния данных глюкометра, сопоставленных по времени с данными НМГ

Таблица 2. Расчет чувствительности и специфичности при числе ежедневных измерений глюкозы крови = 7

чувствительность	96,6%	96,6%
специфичность	84,0%	84,0%
ppv – positive predictive value	81,9%	81,9%
npv – negative predictive value	97,1%	97,1%

Положительными случаями (высокая вариабельность) по НМГ являются случаи с $KB \geq 36\%$, положительными случаями по глюкометру $\geq 35\%$. Ppv - положительное предполагаемое значение, npv – негативное предполагаемое значение



КВ – коэффициент вариации, НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы.

Рисунок 4. Распределение вероятностей ошибочной классификации в зависимости от истинного (НМГ) значения КВ

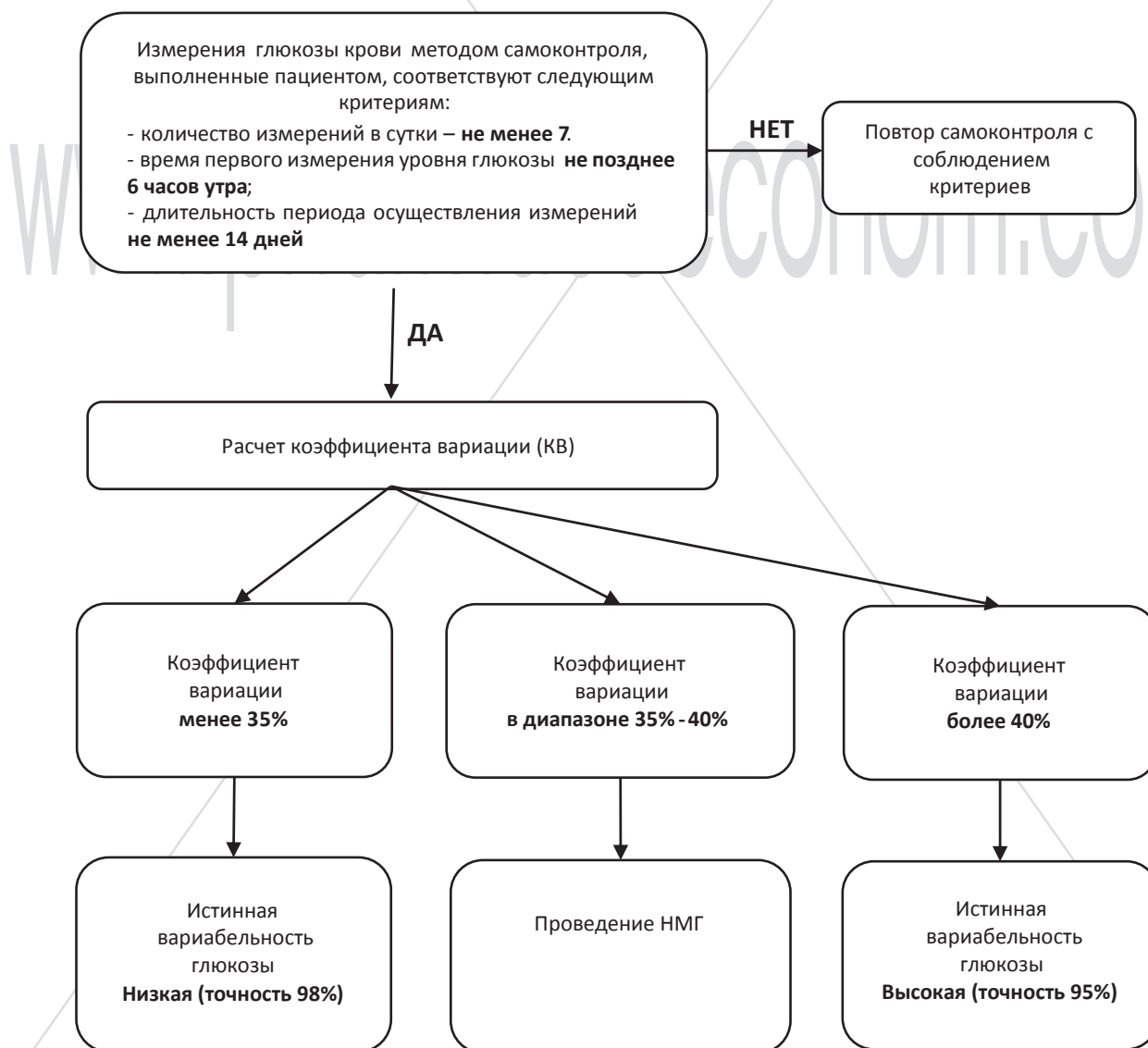


Рисунок 5. Алгоритм оценки КВ по данным самоконтроля

СД, особенно у пациентов на инсулинотерапии, что может повысить эффективность и безопасность терапии данного заболевания. Проведение терапевтических мероприятий, способствующих снижению ВГ у больных СД, в том числе выбор лекарственных препаратов (инсулинов) с низкой вариабельностью действия позволит снизить риск развития тяжелых гипогликемических состояний, микро- и макрососудистых осложнений, а также повлиять на параметры общей и сердечно-сосудистой смертности. Например, в исследованиях фармакокинетики показано, что из доступных в настоящее время для клинического использования базальных аналогов инсулина деглудек имеет наиболее низкую вариабельность действия, и перевод на него с других базальных инсулинов позволяет снизить повышенную вариабельность глюкозы крови [29-33].

Клиническая значимость результатов.

В проведенной нами работе, впервые в РФ, был валидирован алгоритм, позволяющий провести оценку ВГ на основании данных СГК. Разработанный алгоритм позволяет оценивать ВГ без проведения у большинства пациентов дорогостоящей и инвазивной процедуры НМГ. Однако, клиническая эффективность внедрения данной методики требует подтверждения путем проведения исследований реальной клинической практики.

Ограничения исследования.

Допущения и источники возможных систематических ошибок.

Исходные данные представляют собой результаты наблюдений в выборке из 35 пациентов, при этом у 19 (54%) из них перерывов в днях, в которые осуществлялся НМГ, нет. У 16 (46%) пациентов имеются пропуски в наблюдениях от 1 дня до 3 месяцев, что свидетельствует о замене датчика или прибора НМГ. Несмотря на валидированность измерений и использование датчиков и приборов одного производителя, эти факты могут стать источником систематической ошибки измерений, минимизация которой на этапе выполнения настоящего исследования невозможно, поскольку она связана с процессом получения первичных данных измерений. У 4 (11%) пациентов суммарное число дней наблюдений составляет от 8 до 13 включительно, у 23 (66%) пациентов число дней наблюдений от 14 до 16 дней, у 8 пациентов – от 22 дней до 30. Распределение частот уровней глюкозы близко к логнормальному распределению с дополнительным пиком в окрестности значения 14,5 ммоль/л. При этом с увеличением времени замера происходит перераспределение в сторону больших значений.

Как видно из данных, представленных на рис. 1, значения распределены в соответствии с логнормальным распределением, с математическим ожиданием КВ в области 33-37%. Однако, существующего числа пациентов недостаточно, чтобы точно оценить параметры распределения, что является в нашем исследовании определенным допущением. Дальнейшие расчеты производились как для текущего распределения по исходным данным (35 пациентов), так и для приведенного на Рис. 1 примера корректировки согласно логнормальному распределению.

Описание исходных данных самоконтроля.

Исходные данные значений глюкозы крови, полученных по результатам самоконтроля, содержат 583 измерения. Среднее количество измерений в сутки у одного пациента составило 4,53 (95 доверительный интервал (ДИ): 4,36-4,70), при этом минимальное и максимальное количество измерений составило 1 и 12, соответственно. Время, в течение которого (количество дней) пациенты осуществляли измерения в среднем составило 16,67 дня (95 ДИ: 14,88-18,43), при этом минимальное и максимальное количество измерений составило 8 и 30 дней, соответственно. Необходимо учитывать, что систематическая ошибка измерений уровня глюкозы крови методом самоконтроля связана в том числе с использованием пациентами глюкометров и тест-полосок различных производителей.

Как видно из данных, представленных на рис. 4, при НМГ, в отличие от самоконтроля, отсутствуют значения уровня глюкозы ниже 2,2 ммоль/л и выше 22,2 ммоль/л. Эти значения были расценены как выбросы, а их использование не рекомендовано при расчете КВ по данным самоконтроля.

Определение оптимальных условий мониторинга.

Ввиду недостаточности объема выборки имеющиеся данные НМГ в исходном виде не могут дать представление о влиянии различных факторов на КВ. В таких ситуациях применяют имитационное моделирование, при котором на базе данных реально существующих пациентов создают гипотетические ситуации с другим набором факторов по методу Монте-Карло: случайным образом генерируются различные наборы К наблюдений из N. При достаточно большом числе таких генераций можно

описать поведение системы, не прибегая к громоздкому методу перебора всех существующих вариантов. Этот метод позволяет расширить начальное небольшое число пациентов до десятков тысяч и более полно исследовать динамику КВ при различных параметрах.

Применение метода Монте-Карло в настоящем исследовании возможно только на данных НМГ из-за большего чем при самоконтроле исходного числа ежедневных наблюдений. Поскольку результаты измерений НМГ и самоконтроля не различаются (см. выше) то результаты можно будет экстраполировать на данные самоконтроля с учетом поправки в +1%.

Заключение.

Проведённое ретроспективное аналитическое исследование показало, что показатели КВ, рассчитанные по данным НМГ и СГК, у пациентов с СД1 различаются незначительно. Для оценки ВГ по показателю КВ по данным СГК, которая наиболее соответствует такой оценке по результатам НМГ, необходимо выполнение не менее 7 измерений в сутки с помощью глюкометра. При этом время первого измерения должно быть не позднее 6 часов утра, а продолжительность измерений не менее 14 дней. Данные результаты позволили предложить алгоритм определения ВГ по данным СГК с высокой чувствительностью и специфичностью (не менее 96% и 84%, соответственно).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Представленные в статье данные исследования в Москве и финальная статистическая обработка осуществлены при финансовой поддержке компании «Ново Нордиск». Компания не оказывала влияние на выбор, анализ и интерпретацию представленных данных.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. М.Б. Анциферов, Г.П. Галстян, А.В. Зилов, А.Ю. Майоров – научное руководство, оценка финальных результатов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Н.А. Демидов – концепция, первичная статистическая обработка, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание статьи; Т.Н. Маркова, Е.Ю. Пашкова, О.М. Котешкова – сбор и обработка первичных данных; А.С. Колбин концепция и руководство математическим моделированием и финальной статистической обработкой, написание текста; М.А. Арепьева, А.А. Курылев – математическое моделирование и финальная статистическая обработка. А.В. Курганович – сбор материалов, редактирование статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Благодарности: Авторы выражают благодарность Ставцевой Светлане Ивановне, Глобину Максиму Викторовичу, Рюмину Глебу Анатольевичу за помощь при подготовке статьи (ООО Ново Нордиск, г. Москва, Россия)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

1. Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., профессор [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 119034, г. Москва, улица Пречистенка, д.37 [address: 37 Prechistenka street, Moscow 119034, Russia]; телефон: 8 (499) 246-65-73; ORCID: 0000-0002-9944-2997; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru
2. Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, улица Дм. Ульянова, д.11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 126-66-37; ORCID: 0000-0001-6581-4521; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com.
3. Зилов Алексей Вадимович, к.м.н [Alexey V. Zilov, MD, PhD]; адрес: Россия, 119991, Москва, улица Погодинская, 1 [address: 1 Pogodinskaya street, Moscow, 119991, Russia]; телефон: 8 (499) 248-38-67; ORCID: 0000-0003-3494-8011; eLibrary SPIN: 8575-1247; e-mail: azilov@hotmail.com.
4. Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Alexander Y. Mayorov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0001-9453-8212; eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.ru.
5. Маркова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор [Tatyana N. Markova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 123182, г. Москва, улица Пехотная, 3 [address: 3 Pekhotnaya street, Moscow, 123182, Russia]; ORCID: 0000-0002-4882-8494; eLibrary SPIN: 5914-2890; e-mail: markovatn18@yandex.ru.
6. Демидов Николай Александрович, к.м.н [Nikolay A. Demidov, MD, PhD]; адрес: Россия, 142784, г. Москва, г. Московский, 1-й микро-



- район, 54 [address: 54 1-st microdistrict, Moskovsky, Moscow, 142784, Russia]; ORCID: 0000-0001-8289-0032, eLibrary SPIN: 7715-4508; e-mail: nicolay13@mail.ru.
7. Котешкова Ольга Михайловна, к.м.н. [Olga M. Koteschkova, MD, PhD]; адрес: Россия, 119034, г. Москва, улица Пречистенка, 37 [address: 37 Prechistenka street, Moscow 119034, Russia]; ORCID: 0000-0001-8428-4116; e-mail: koala58@mail.ru.
 8. Курганович Анастасия Вячеславовна, [Anastasiya V. Kurganovich, MD]; адрес: Россия, 127549, г. Москва, улица Костромская, 14 [14, Kostromskaya street, Moscow, 127549, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8568-2335>; eLibrary SPIN: 6224-7559, AuthorID: 1089300; e-mail: stasia69@mail.ru.
 9. Пашкова Евгения Юрьевна, к.м.н. [Evgeniya Y. Pashkova, MD, PhD]; адрес: Россия, 125284 г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 5 [address: 5 2-nd Botkinskiy proezd, 125284, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1949-914X>; eLibrary SPIN: 4948-8315, AuthorID: 760717; e-mail: parlodel@mail.ru
 10. Колбин Алексей Сергеевич д.м.н. [Alexey S. Kolbin, MD, PhD]; адрес: Россия, 197022 г. Санкт-Петербург, улица Льва Толстого 6-8 [address: 6-8 Ulitsa L'va Tolstogo St Petersburg, 197022, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>; SPIN-код: 7966-0845, AuthorID: 698354; e-mail: alex.kolbin1971@gmail.com
 11. Арепьева Мария Александровна, [Maria A. Arepieva,]; адрес: Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7-9 [address: 7-9 Universitetskaya embankment St Petersburg, 199033, Russia]; AuthorID: 556150
 12. Курылев Алексей Александрович. к.м.н. [Alexey A. Kurylev, MD, PhD]; адрес: Россия, 197022 г. Санкт-Петербург, улица Льва Толстого 6-8 [address: 6-8 Ulitsa L'va Tolstogo St Petersburg, 197022, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4572>; SPIN-код: 4470-7845, AuthorID: 692064.

www.pharmacoeconom.com

GLYCAEMIC VARIABILITY ASSESSMENT BASED ON SELF-MEASURED BLOOD GLUCOSE DATA AS AN ALTERNATIVE TO CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

Antsiferov M.B.¹, Galstyan G.R.², Zilov A.V.³, Mayorov A.Y.², Markova T.N.^{4,6}, Demidov N.A.⁵, Koteschkova O.M.¹, Kurganovich A.V.⁷, Pashkova E.Y.^{8,9}, Kolbin A.S.^{10,11}, Arepieva M.A.¹¹, Kurilev A.A.^{11,12}

¹ Moscow Health Care Department, Endocrinology Dispanserium, Moscow

² Scientific Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

⁵ Moskovskiy town hospital. Troitsky and Novomoskovsky Administrative District, Moscow, Russia

⁶ «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of Russia, Moscow.

⁷ Children's City Polyclinic №152, Moscow

⁸ City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow

⁹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹⁰ First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, St. Petersburg

¹¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg

¹² Scientific Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

ABSTRACT

RELEVANCE. Traditional criteria for assessing glycaemic control (HbA1c, fasting plasma glucose, and postprandial glycaemia) have limited information value for assessing the risk of adverse outcomes in diabetes mellitus (DM). It was found that increased glycaemic variability (GV) has a clear relationship with the risk of developing severe hypoglycemia. GV is an independent predictor of diabetes vascular complications, general and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. Currently, the mechanisms of severe GV negative effect on the occurrence and progression of diabetes complications have been studied. According to the international consensus on the use of continuous glucose monitoring (CGM) in 2017 and 2019, the calculation of the coefficient of variation (CV) based CGM data is used to assess GV with the optimal recommended duration of monitoring at least 14 days (Tab.1). However, the CGM procedure has its limitations: it is expensive, usually carried out within 5-7 days maximum.

PURPOSE. To develop a unified method for GV assessing acceptable for widespread use in routine practice by comparing the CV calculated using CGM and self-measured blood glucose (SMBG) with the calculation of the minimum period and minimum number of measurements without loss of correlation.

MATERIALS AND METHODS. The retrospective analysis based on routine research of CGM and SMBG data (583 measurements) in 35 patients with T1D. The patients performed self-control during ~ 17 days (95 CI: 14.88-18.43). The simulation was carried out by the Monte Carlo method, for each patient $m = 1500$ times were taken from the CGM data during each day. The following parameters were determined by the method of simulation modeling: the time of the first measurement, the number of measurements per day, the duration of the self-control period to maximize the sensitivity and specificity of the algorithm.

RESULTS. An algorithm was developed and validated for assessing CV according to SMBG data, which provides for: at least 7 measurements per day. The duration of the self-control period at least 14 days. The maximum error in assessing the variability is observed when the CV value calculated from SMBG

data falls within the range of 35% - 40%, which requires CGM. If CV value below 35% and above 40% it can be concluded with an accuracy of at least 95% that the true CV is low or high.

CONCLUSIONS. The resulting algorithm for assessing the CV according to SMBG data provides a sensitivity and specificity of at least 96% and 84%, respectively.

KEYWORDS

Glycaemic variability (GV), fasting plasma glucose (FPG), postprandial plasma glucose (PPG), HbA1c, coefficient of variability (CV), continuous glucose monitoring (CGM), self-monitoring of blood glucose (SMBG), diabetes mellitus (DM).