

DOI :10.31718/2077-1096.18.4.41

УДК 616.379-008.64-06-037:612.122

Перцева Н. О., Мошенець К. І.

МОЖЛИВОСТІ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Метою роботи було розробити математичну модель прогнозування розвитку та прогресування діабетичної мікроангіопатії у хворих на цукровий діабет 1 типу з використанням показників тривалого моніторингу глікемії. Було обстежено 62 пацієнта з цукровим діабетом 1 типу з середнім віком від 18 до 45 років. Визначали рівні HbA1c, C-пептида, креатиніна крові та альбумінурії. В залежності від рівня HbA1c пацієнтів розділили на групи: група 1 – HbA1c ≤ 7,0 % (n=18), група 2 – HbA1c > 7,0 % (n=44). Проводили тривале моніторування глікемії допомогою системи CGMS протягом 6 діб. До уваги брались максимальне, мінімальне значення глікемії та розмах глікемії. Шляхом використання простого лінійного регресійного аналізу отримано математичне рівняння залежності рівня альбумінурії від показника різниці максимального і мінімального рівня глікемії, що дає можливість прогнозувати прогресування діабетичної нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, діабетичні мікроангіопатії, прогнозування, альбумінурія.

Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри ендокринології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Особливості коморбідних станів при ендокринних захворюваннях», № державної реєстрації 0116 У004964.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є провідною медико-соціальною проблемою сучасної медицини. Згідно з даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), з кожним роком зростає число хворих на ЦД, і на сьогоднішній день у світі їх налічується близько 422 млн. осіб [1]. Загальний рівень захворюваності на ЦД майже подвоївся з 1980 року, збільшившись з 4,7% до 8,5%. За прогнозами International Diabetes Federation (IDF) до 2045 року кількість людей з цим захворюванням сягне 629 млн. Глобальний довідковий звіт IDF 2017 року, який встановлює стандарт для оцінки частоти діабету, зазначає, що в Україні зареєстровано 2,8 млн хворих на цукровий діабет і близько 1,2 млн випадків залишаються не діагностованими [2]. Пацієнти із ЦД 1-го типу (ЦД 1) складають 5-10% усіх хворих на діабет. Захворюваність на ЦД1, особливо у дітей віком до 15 років, росте в багатьох країнах світу. Середній річний приріст становить 3%. Щорічно в світі реєструється 132600 нових випадків ЦД 1 серед молодих людей віком до 20 років [2,3].

Перебіг ЦД 1 супроводжується ураженням судин мікроциркуляторного русла. Патогенетичний механізм діабетичних ангіопатій досить багатofакторний. Проте провідне значення надається гіперглікемії та формуванню пов'язаних з нею патологічних процесів: неферментативного глікозильовання білків, активації поліолового шляху обміну глюкози, прямої глюкозотоксичності, та порушення синтезу глікозаміногліканів [4]. Це спричинює порушення з боку ендотеліязалежних судинних реакцій як на мікро- так і на макроциркуляторному рівні та призводить до фор-

мування хронічних діабетичних ускладнень [5,6]. Саме діабетичні мікроангіопатії визначають перебіг, характер ускладнень і прогноз захворювання, оскільки є основною причиною інвалідизації та смертності цих пацієнтів [5,7].

Мета роботи

Розробити математичну модель прогнозування розвитку та прогресування діабетичної мікроангіопатії у хворих на ЦД 1 з використанням показників тривалого моніторингу глікемії.

Матеріали та методи дослідження

На базі ендокринологічного відділення ВСП «Клініка медичної академії» (м. Дніпро) протягом 2016–2017 рр. обстежено 62 пацієнти із ЦД 1 віком від 18 до 45 років, з них 37 (59,68%) жінок та 25 (40,32%) чоловіків. Тривалість захворювання 11,0 (5,0; 18,0) років, індекс маси тіла (ІМТ) 23,06 (20,81; 24,08) кг/м². Усі пацієнти були на інсулінотерапії за базисно-болусною схемою, добова доза інсуліну 45 (35,0; 58,0) Од.

Критерії виключення: ЦД 2 типу; діабетичний кетоацидоз на момент включення; вторинний ЦД; ІМТ > 40; діабетична проліферативна ретинопатія; діабетична нефропатія IV і V; діабетична стопа (II клас за Вагнером і вище); серцева недостатність III, IV за NYHA; гіпертонічна хвороба, резистентна форма; вроджені та набуті вади серця; перенесені гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу та транзиторна ішемічна атака; період загощення супутньої хронічної патології; гострі соматичні захворювання; міокардит в анамнезі; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв; онкологічні захворювання до 5 років від повного курсу

терапії; антиретровірусна терапія; діагностовані вірусні гепатити В та С; вагітність.

Дослідження проводили з дотриманням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Всі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Діагноз ЦД 1 типу встановлювали згідно діагностичних критеріїв АДА 2016 року та уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих» № 1021 від 29.12.2014 [8,9].

На початку дослідження та через 3 місяці проводилось визначення рівня HbA1c, креатиніну крові, альбумінурії (АУ) та тривале моніторування глікемії. Концентрацію HbA1c, креатиніну крові та рівень АУ визначали фотоколориметричним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора SAPPNIRE 400, Tokyo Boeki, Японія, 2009. ШКФ розраховували за формулою CKD-EPI. С-пептид визначався на імунохімічному електрохемілюмінесцентному автоматичному аналізаторі COBAS e411, Roche Diagnostics GmbH & Hitachi, Японія, 2012. Тривале моніторування глікемії проводилось за допомогою системи CGMS (Continuous Glucose Monitoring System, Medtronic MiniMed, USA) протягом 6 діб. Дана система вимірює рівень глюкози кожні 10 секунд і усереднює ці дані за 5 хвилин. Межі вимірювання рівня глюкози даним методом складають від 2,2 ммоль/л до 22,2 ммоль/л. Гіпоглікемією вважався епізод зниження рівня глюкози крові менше 3,9 ммоль/л. Брались до уваги максимальне та мінімальне значення глікемії та розмах глікемії (різниця між максимальним та мінімальним значенням глікемії).

В залежності від рівня HbA1c пацієнти були розподілені на групи: група 1 – HbA1c ≤ 7,0 % (n=18), група 2 – HbA1c > 7,0 % (n=44). Групу контролю склали 10 практично здорових осіб відповідного віку та статі.

Пацієнтам з відсутністю адекватного глікемічного контролю (HbA1c вище індивідуального цільового рівня та/або часті гіпоглікемічні стани) проводилась корекція терапії ЦД 1. Вона включала модифікацію схеми інсулінотерапії та активний самоконтроль глікемії.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) з програмною надбудовою AtteStat та програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Для описання вибірко-

вого ненормального розподілення кількісних ознак використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (25 %; 75 %); для аналізу взаємозв'язків між різними ознаками - кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ). Коефіцієнт кореляції у діапазоні $0,7 \leq |\rho| < 1$ вказував на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |\rho| < 0,7$ – на зв'язок середньої сили; $0 < |\rho| < 0,3$ – на слабкий кореляційний зв'язок

Результати дослідження та їх обговорення

Групи хворих були порівняні за віком, тривалістю захворювання, основними антропометричними індексами, добовою дозою інсуліну, величиною ШКФ та рівнем АУ. Середній рівень HbA1c склав 6,85 (6,65; 7) % у групі 1, 10,95 (9,4; 12)% у групі 2 та 4,35 (4,05; 4,7)% у контрольній групі (рис. 1). Помірна АУ визначалась у 27,78% пацієнтів в групі 1 та у 54,55% пацієнтів в групі 2. Виражену АУ зареєстрували у 5,56% групи 1 та у 4,55 % групи 2.

Крім того, в порівнянні з контролем основна група мала достовірно вищі показники HbA1c, креатиніну, ШКФ та АУ, та достовірно нижчий С-пептид ($p < 0,001$). Ці ж тенденції зберігаються і при повторному обстеженні (табл. 1).

Аналізуючи данні тривалого моніторингу глікемії встановлено, що обидві групи окремо та основна група в цілому мають суттєво вищі показники максимальної глікемії та розмаху глікемії в порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$) без статистично значущих відмінностей між собою (табл. 2).

При першому дослідженні групи хворих не відрізнялись за частотою випадків гіпоглікемії: 44,4% випадків в групі 1, 43,18% в групі 2 ($p = 0,798$) та 43,55% загалом серед хворих та ЦД 1. Оцінюючи рівень АУ залежно від наявності епізодів гіпоглікемії не було виявлено статистично значущих розбіжностей між групами (табл. 3).

Це підтверджується ранговим кореляційним аналізом, за допомогою якого встановлена відсутність статистично значущих кореляційних зв'язків між концентрацією мікроальбуміну та наявністю гіпоглікемії, а також із рівнем мінімальної глікемії ($p > 0,05$).

Оцінюючи лабораторні показники при повторному дослідженні встановлено, що в групі 2 визначилась тенденція до зниження HbA1c ($p < 0,1$), який становив 10,95 (9,4; 12)% при першому дослідженні та 9,2 (7,6; 10)% через 3 місяці. При цьому спостерігалось достовірне зниження рівня АУ, яке складало 34,4 (16,8; 51,2) мг/л на початку дослідження та 24 (19,9; 47,6) мг/л при повторному обстеженні ($p = 0,043$) у групі з недостатнім контролем глікемії.

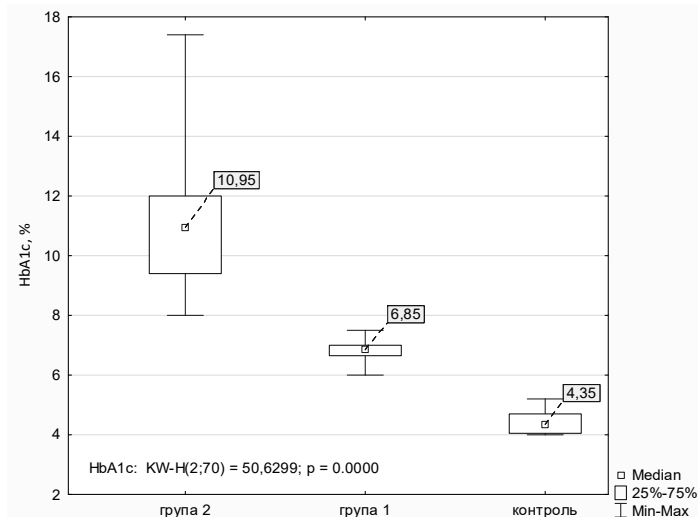


Рис. 1. Середній рівень HbA1c (%) у групах дослідження при 1-му обстеженні (медіана та інтерквартильний розмах – Me (25%; 75 %) і мінімальне та максимальне значення)

Примітка: KW-H – непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса

Таблиця 1

Лабораторні показники у групах дослідження (медіана та інтерквартильний розмах Me (25%; 75 %))

Показники	Група 1 (n=18)	Група 2 (n=44)	Загалом основна група (n=62)	Група контролю (n=10)	Розбіжності між групами	
					p	p _{o-k}
HbA1c, % 1 обст.	6,85 (6,65; 7)	10,95 (9,4; 12)	9,8 (7,4; 11,2)	4,35 (4,05; 4,7)	p<0,001 p _{1-k} =0,398 p _{2-k} <0,001 p ₁₋₂ <0,001	<0,001
HbA1c, % 2 обст.	7 (6,7; 8,08)	9,2 (7,6; 10)	8,5 (7; 9,7)		p<0,001 p _{1-k} =0,133 p _{2-k} <0,001 p ₁₋₂ =0,117	<0,001
p між обст. *	0,173	0,081	0,104	-	-	-
C-пептид нг/мл	0,02 (0,01; 0,65)	0,01 (0,01; 0,1)	0,01 (0,01; 0,15)	2,85 (2,6; 3,45)	p<0,001 p _{1-k} =0,002 p _{2-k} <0,001 p ₁₋₂ =0,670	<0,001
Креатинін, мкмоль/л 1 обст.	91,12 (83,06; 95,87)	96 (89,9; 103,97)	94,6 (86,12; 103,35)	68,5 (66,5; 84)	p<0,001 p _{1-k} =0,033 p _{2-k} <0,001 p ₁₋₂ =0,193	<0,001
Креатинін, мкмоль/л 2 обст.	96 (94,91; 100,24)	91,16 (86,82; 99,05)	94,91 (88,99; 99,6)		p<0,001 p _{1-k} =0,001 p _{2-k} =0,002 p ₁₋₂ =0,735	<0,001
p між обст. *	0,237	0,686	0,882	-	-	-
ШКФ, мл/хв/1,73 м ² 1 обст.	79 (71; 86)	75 (66; 85)	76 (67; 85)	108,5 (105; 111)	p<0,001 p _{1-k} =0,003 p _{2-k} <0,001 p ₁₋₂ =1,000	<0,001
ШКФ, мл/хв/1,73 м ² 2 обст.	76 (65; 83)	74 (69; 80)	75 (69; 80)		p<0,001 p _{1-k} =0,005 p _{2-k} <0,001 p ₁₋₂ =1,000	<0,001
p між обст. *	0,176	0,225	0,954	-	-	-
AУ, мг/л 1 обст.	23,45 (15,4; 38,9)	34,4 (16,8; 51,2)	30,3 (16,8; 44,7)	6,7 (5,5; 9,4)	p<0,001 p _{1-k} =0,006 p _{2-k} <0,001 p ₁₋₂ =0,881	<0,001
AУ, мг/л 2 обст.	20,9 (12,2; 31,6)	24 (19,9; 47,6)	22,8 (13,8; 43,7)		p<0,001 p _{1-k} =0,025 p _{2-k} <0,001 p ₁₋₂ =1,000	<0,001
p між обст. *	0,866	0,043	0,353	-	-	-

Примітки: p – розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса (KW-H); апостеріорні порівняння – за критерієм Данна, попарні – за критерієм Манна-Уїтні (U); p_{1-k} – між 1 групою та групою контролю; p_{2-k} – між 2 групою та групою контролю; p_{o-k} – між основною групою та групою контролю; p₁₋₂ – між 1 та 2 групою p у динаміці між обстеженнями за критерієм Вілкоксона

Таблиця 2
Показники глікемії у групах дослідження, ммоль/л (медіана та інтерквартильний розмах Ме (25 %; 75 %))

Показники	Група 1 (n=18)	Група 2 (n=44)	Загалом основна група (n=62)	Група контролю (n=10)	Розбіжності між групами	
					p	p _{o-k}
Мін. глікемія 1 обст.	4,2 (3,4; 4,7)	4,3 (2,2; 6,1)	4,3 (2,75; 5,15)	4,05 (3,95; 4,3)	p=0,967	0,879
Мін. глікемія, ммоль/л 2 обст.	4,7 (2,2; 6,2)	4,85 (3,6; 5,4)	4,8 (3,6; 5,4)		p=0,258	0,115
p між обст.*	0,671	0,139	0,326	-	-	-
Макс. глікемія, ммоль/л 1 обст.	13 (11; 17,5)	16,5 (12,6; 19,5)	15,75 (12,3; 18,95)	5,65 (5,3; 5,95)	p<0,001 p _{1-k} =0,005 p _{2-k} <0,001 p ₁₋₂ =0,191	<0,001
Макс. глікемія, ммоль/л 2 обст.	12,8 (10,2; 16)	14,8 (11,4; 16,4)	14,8 (11,4; 16,1)		p<0,001 p _{1-k} =0,006 p _{2-k} <0,001 p ₁₋₂ =0,694	<0,001
p між обст.*	0,866	0,139	0,106	-	-	-
Розмах глікемії, ммоль/л 1 обст.	8,6 (6,4; 12,7)	10,35 (8,55; 13,65)	10 (7,4; 13,2)	1,55 (1,1; 1,85)	p<0,001 p _{1-k} =0,003 p _{2-k} <0,001 p ₁₋₂ =0,368	<0,001
Розмах глікемії, ммоль/л 2 обст.	8,25 (6,3; 11,4)	10 (5,4; 12,5)	8,4 (5,4; 12,5)		p=0,001 p _{1-k} =0,020 p _{2-k} =0,001 p ₁₋₂ =0,811	<0,001
p між обст.*	0,327	0,085	0,054	-	-	-

Примітки: p – розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса (KW-H); апостеріорні порівняння – за критерієм Данна, попарні – за критерієм Манна-Уїтні (U);
p_{1-k} – між 1 групою та групою контролю;
p_{2-k} – між 2 групою та групою контролю;
p_{o-k} – між основною групою та групою контролю;
p₁₋₂ – між 1 та 2 групою
p у динаміці між обстеженнями за критерієм Вілкоксона

Таблиця 3
Рівень альбумінурії (мг/л) в залежності від наявності гіпоглікемії (медіана та інтерквартильний розмах Ме (25 %; 75 %))

Обстеження	Група 1 (n=18)		Група 2 (n=44)		Загалом основна група (n=62)	
	гіпоглікемія		гіпоглікемія		гіпоглікемія	
	ні (n=10)	так (n=8)	ні (n=25)	так (n=19)	ні (n=35)	так (n=27)
1 обст.	21,7 (12,12; 28,0)	33,25 (21,4; 66,18)	29,0 (16,5; 43,35)	36,33 (17,1; 60,6)	23,5 (15,4; 38,9)	36,33 (20,0; 60,6)
p між групами	0,143		0,282		0,079	
2 обст.	20,9 (13,8; 24,1)	20,25 (8,9; 31,6)	22,8 (19,9; 43,7)	28,3 (22,1; 51,8)	22,8 (13,8; 43,7)	28,3 (8,9; 51,8)
p між групами	0,846		0,844		0,976	

Примітка: p – розбіжності між групами за критерієм Манна-Уїтні (U)

Не було відмічено статистично значущих змін рівнів глікемії та показника розмаху глікемії у динаміці між 1-м та 2-м обстеженням (p>0,05) (табл. 2).

Методом рангової кореляції встановлено прямий кореляційний зв'язок між показником HbA1c та рівнем АУ: p=0,29 (p<0,016) при першому та p=0,4 (p=0,021) при другому дослідженні. АУ збільшувалась при збільшенні максимальної глікемії як на початку дослідження так і після модифікації терапії: p=0,37 (p=0,002) та p=0,45 (p=0,009) відповідно.

Крім того, прямий кореляційний зв'язок середньої сили виявлено між АУ та розмахом глікемії, як при першому дослідженні p=0,51

(p<0,001), так і при другому p=0,48 (p=0,004).

Для математичного описання даної залежності, враховуючи те, що розподіл АУ не описувався законом нормального розподілу, було проведено перетворення первинних даних за методом Бокса-Кокса для отримання нормального розподілу змінних, що підлягали подальшому аналізу.

Ми спробували спрогнозувати зміну рівня АУ у обстежених хворих залежно від різниці максимального і мінімального рівню глюкози (розмаху глікемії) за допомогою простого лінійного регресійного аналізу.

Лінія регресії описується рівнянням (моделлю):
Y = a + bX, (1),
де Y – прогнозоване значення залежної змінної,

a - вільний член рівняння: точка, в яка лінія регресії перетинає ось Y,

b - кутовий коефіцієнт лінії регресії,

X - предикторна змінна, за допомогою якої можна розрахувати відповідне значення Y.

За даними регресійного аналізу, модель залежності рівня АУ від показника різниці максимального і мінімального рівню глюкози можна виразити рівнянням:

$$Y=3,7817+0,4816 \times X, \quad (2),$$

де X - різниця максимального і мінімального рівню глюкози,

Y- прогнозоване значення рівня АУ.

Кутовий коефіцієнт лінії регресії $b=0,4816$, що означає що з кожною додатковою одиницею різниці максимального і мінімального рівню глюкози середній рівень АУ зростає на $0,4816$ мг/л.

Оцінка тісноти зв'язків проводилася за допомогою розрахунку парціального (очищеного від впливу інших ознак) коефіцієнту кореляції та коефіцієнту детермінації (r^2). Парціальний коефіцієнт кореляції склав $r=0,54$ ($p<0,001$); індекс детермінації $r^2=28,86\%$. Отже у $28,86\%$ випадків зміни Δ глікемії призводять до зміни АУ, та навпаки – $28,86\%$ змін АУ пояснюються змінами рівня розмаху глікемії. Решта відсотків змінних Y пояснюються чинниками, які не враховувалися у моделі.

Перевірка значущості моделі регресії проводилася з використанням F-критерію Фішера. Згідно F-критерію ($F=24,34$) модель можна вважати значущою ($p<0,001$). Оцінка якості рівняння регресії за допомогою середньої помилки апроксимації (середнього відхилення розрахункових значень від фактичних) показала, що помилка апроксимації складає $9,84\%$, що не перевищує 15% та є цілком допустимою величиною.

Отримані в нашому дослідженні дані підтверджують залежність розвитку мікросудинних ускладнень від глікемічного контролю. Так, в дослідженні DCCT (1983-1993) за участю 1441 пацієнта з ЦД1 були продемонстровані позитивні результати інтенсифікації інсулінотерапії, яка була направлена на досягнення рівня глікемії якомога ближче до недіабетичного діапазону. Інтенсифікація інсулінотерапії зменшувала прояви помірної альбумінурії на 39% , та вираженої альбумінурії на 54% , а також знижувала ризик розвитку проліферативних та тяжких непроліферативних ретинопатій на 47% . [10]

За результатами дослідження EDIC, яке розпочалося у 1994 році та включало 96% учасників DCCT, було визначено, що ранній та інтенсивний контроль глюкози в крові за час DCCT знижує ризик діабетичної нефропатії на 50% через 18 років та необхідність хірургічного лікування діабетичної ретинопатії на 48% через 17 років після завершення DCCT. [11,12]

Крім того, в дослідженні DCCT була проаналізована варіабельність значень HbA1c після стабілізації глікемії протягом 6 місяців. Прогресування діабетичних ускладнень оцінювалася

протягом 9 років. Використання показника варіабельності HbA1c на додаток до власне HbA1c дозволяло більш точно спрогнозувати розвиток мікросудинних ускладнень. За результатами DCCT збільшення варіабельності HbA1c на 1% достовірно асоціювалось з підвищеним ризиком розвитку ретинопатії та нефропатії. [10,13]

Стандартний метод оцінки компенсації ЦД за рівнем HbA1c відображає середній рівень глікемії і не враховує її коливань. Винайдення та використання систем тривалого моніторингу глікемії дозволило розрахувати показники варіабельності глікемії (BP), цікавість до якої виникла після оприлюднення результатів DCCT [10,14]. Хоча на сьогоднішній день немає однозначних достовірних підтверджень того, що BP є незалежним чинником ризику виникнення та прогресування діабетичних ускладнень, є дослідження, автори яких наголошують на необхідності оцінки BP, оскільки відомо, що мінливість глікемії призводить до ендотеліальної дисфункції, яку традиційно пов'язують з пошкодженням судин [15,16,17].

За останні роки була розроблена велика кількість математичних методів оцінки ВГ. Кожен з цих методів має свої особливості. Проте, жоден з них, наразі, не може розцінюватись, як інтегрований критерій оцінки ВГ. Визначення BP в реальній клінічній практиці зустрічається з низкою проблем. По-перше, для більшої точності необхідно розраховувати декілька індексів ВГ. По-друге, деякі показники (MAGE, AUC, CONGA) були спеціально розроблені для безперервної реєстрації показників глікемії і вимагають наявності систем тривалого моніторингу глікемії, з використанням відповідного програмного забезпечення [18].

Запропонований нами спосіб прогнозування розвитку та прогресування діабетичної мікроангіопатії (на прикладі діабетичної нефропатії) у хворих на ЦД 1 не вимагає використання спеціального програмного забезпечення. Розрахунок можливо проводити, використовуючи дані самоконтролю глікемії в умовах реальної клінічної практики.

Висновки

1. В результаті проведеного дослідження встановлено, що на розвиток мікросудинних ускладнень при ЦД 1, на прикладі діабетичної нефропатії (ДН) окрім власне гіперглікемії (яку визначали за рівнем максимальної глікемії та показником HbA1c) має значення збільшення показника розмаху глікемії.

2. Шляхом використання простого лінійного регресійного аналізу отримано математичне рівняння залежності рівня АУ від показника різниці максимального і мінімального рівню глюкози у хворих на ЦД 1, що дає можливість прогнозувати прогресування ДН у пацієнтів із ЦД 1.

3. Прогнозування ризику розвитку та прогресування АУ при ЦД 1 повинно використовувати

тись в клінічній практиці з метою виявлення пацієнтів високого ризику розвитку ДН для своєчасного проведення профілактичних та лікувальних заходів.

Перспективи подальших досліджень

В подальшому планується оцінити вплив ва-ріабельності глікемії на формування хронічних ускладнень та дослідити можливості прогнозування їх прогресування у пацієнтів з ЦД другого типу.

References

1. Diabetes Key facts [digital resource]. World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
2. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. 2017 [digital resource]. International Diabetes Federation. Available from: http://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN.
3. Diabetes Basics [digital resource]. American Diabetes Association. Available from: http://www.diabetes.org/diabetes-basics/type-1/?loc=util-header_type1
4. Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, et al. Saberzadeh-Ardestani B. Type 1 Diabetes Mellitus: Cellular and Molecular Pathophysiology at A Glance. *Cell J*. 2018; 20(3): 294–301. doi: 10.22074/cellj.2018.5513
5. Tsytoyskyi MN. Statystychnyi, klinichnyi ta morfolohichnyi aspekty vplyvu tsukrovoho diabetu na stan sertsevo-sudynnoi systemy [Statistical, clinical and morphological aspects of the influence of diabetes mellitus on the state of the cardiovascular system]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu, seriya «Medytsyna»*. 2017; 55: 167–77. [Ukrainian]
6. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, et al. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(12): 4343-410. doi: 10.1210/jc.2017-01922
7. Khalil H. Diabetes microvascular complications-A clinical update. *Diabetes Metab Syndr*. 2017; Suppl 1: S133-S139. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.022
8. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes—2016. *Diabetes Care*. 2016; 39(Suppl 1).

9. Nakaz MOZ Ukrainy № 1021 vid 29.12.2014. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. *Tsukrovyi diabet 1 typu u molodykh lyudey ta doroslykh* [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical aid. Diabetes mellitus type 1 in young people and adults]. Kyiv, 2014.
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Nathan DM, Genuth S, et al. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 977-86.
11. de Boer IH. DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014; 37(18): 24–30. doi:10.2337/dc13-2113
12. DCCT/EDIC Research Group. Aiello LP, Sun W, et al. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 372(18): 1722-33. doi: 10.1056/NEJMoa1409463
13. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, et al. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2008; 31(11): 2198-202. doi: 10.2337/dc08-0864
14. Lachin JM, Bebu I, Bergenstal RM, et al. Association of glycemic variability in type 1 diabetes with progression of microvascular outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2017; 40(6): 777-83. doi: 10.2337/dc16-2426
15. Prázný M, Škrha J, Soupal J, Škrha JJr. Glycemic variability and microvascular complications of diabetes. *Cas Lek Cesk*. 2017; 156(6): 308-13.
16. Smith-Palmer J, Brändle M, Trevisan R, et al. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 105(3): 273-84. doi: 10.1016/j.diabres.2014.06.007
17. Hoffman RP, Dye AS, Huang H, Bauer JA. Effects of glucose control and variability on endothelial function and repair in adolescents with type 1 diabetes. *ISRN Endocrinol*. 2013; 876547. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893838>. doi: 10.1155/2013/876547
18. Service FJ. Glucose variability. *Diabetes*. 2013; 62(5): 1398-404. doi: 10.2337/db12-1396

Реферат

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Перцева Н.О., Мошенец Е.И.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, диабетические микроангиопатии, прогнозирование, альбуминурия.

Целью работы было разработать математическую модель прогнозирования развития и прогрессирования диабетической микроангиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа с использованием показателей длительного мониторинга гликемии. Было обследовано 62 пациента с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 18 до 45 лет. Определяли уровни HbA1c, C-пептида, креатинина крови и альбуминурии. В зависимости от уровня HbA1c пациентов разделили на группы: группа 1 - HbA1c ≤ 7,0% (n = 18), группа 2 - HbA1c > 7,0% (n = 44). Проводили длительное мониторинг гликемии помощью системы CGMS течение 6 суток. Учитывались максимальное, минимальное значение гликемии и размах гликемии. Путем использования простого линейного регрессионного анализа получено математическое уравнение зависимости уровня альбуминурии от показателя разности максимального и минимального уровня гликемии, что позволяет прогнозировать прогрессирование диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Summary

POTENTIALS TO PREDICT THE DEVELOPMENT OF DIABETES 1 TYPE COMPLICATIONS BY GLUCOSE CONTROL INDICATORS
Pertseva N.O., Moshenets K.I.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetic microangiopathy, prognostication, albuminuria.

Diabetes mellitus is recognized as a new non-infectious «epidemic of the XXI century» due to its steady increase in morbidity and a number of medical and social problems. These problems are associated with disability and mortality of patients resulted from the development of chronic complications of the disease. Hyperglycemia plays a major role in the development of diabetic complications. Diabetic microangiopathies predetermine the course and prognosis of the disease. HbA1c level and glucose variability are the complementary characteristics of glucose control. The aim of the study was to develop a mathematical model for predicting the development of diabetic microangiopathy in patients with diabetes type 1 by using continuous glucose monitoring system (CGMS). 62 patients (aged 18–45 years) with type 1 diabetes mellitus were examined. Clinical laboratory examination included: assessment of the of HbA1c level, C-peptide level, levels of blood creatinine and albuminuria. Patients were divided into groups: group 1 had HbA1c ≤ 7.0% (n = 18),

group 2 had HbA1c > 7.0% (n = 44). Long-term monitoring of blood glucose levels was conducted with using the CGMS system during 6 days. Maximum blood glucose level, minimum blood glucose level and the difference of maximum and minimum blood glucose levels were accounted. The mathematical equation was obtained by using the simple linear regression analysis. This mathematical equation shows relationship between the level of albuminuria and the difference between maximum and minimum blood glucose levels. It can be used to predict the progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. We suggested the method for prognosticating the development and progression of diabetic microangiopathy (on an example of diabetic nephropathy) in patients with diabetes mellitus type 1 that does not require special software. This calculation may be performed using self-monitoring of blood glucose in clinical practice.

DOI:10.31718/2077-1096.18.4.47

УДК 616.831.94-005.1-036-07:616

Полковнікова К. Ю.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ НЕТРАВМАТИЧНОГО ГЕНЕЗУ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ЗАХВОРЮВАННЯ

ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета дослідження: вивчити клініко-статистичну характеристику, особливості перебігу захворювання, динаміку результатів неврологічних шкал і структуру ускладнень у стаціонарних хворих, госпіталізованих з приводу субарахноїдального крововиливу нетравматичної етіології. Обстежено 87 пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом, з них 38 (43,68%) - з ізольованим, 14 (16,09%) - з субарахноїдально-паренхіматозним, 29 (33,33%) - з субарахноїдально-вентрикулярним, 6 (6,9%) - з субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярним крововиливом, загальна кількість змішаних крововиливів складала 56,32%. У рутинне клінічне обстеження були додатково включені шкала C.S. Ogilvy et B.S. Carter та шкала GOSE. Більшість хворих даної вибірки мали найлегший ступінь тяжкості субарахноїдального крововиливу згідно класифікації Всесвітньої організації нейрохірургів - 33 пацієнта (37,93%), що відповідає 15 балам за шкалою ком Глазго та відсутності рухового та мовного дефіциту. Друга ступінь тяжкості діагностована у 37 чоловік (42,53%), це 13-14 балів за шкалою ком Глазго та відсутність рухового і мовного дефіциту. Наступна невелика когорта пацієнтів відносилася до 3 ступеню тяжкості - 14 хворих (16,09%), вони мали 13-14 балів за шкалою ком Глазго та певного ступеню вираженості руховий і / або мовний дефіцит. Дві людини були віднесені до 4 ступеню тяжкості (2,30%) із 7-12 балами за шкалою ком Глазго та наявністю / відсутністю рухового і / або мовного дефіциту. Один хворий (1,15%) належав до категорії крайнього 5 ступеню тяжкості із 3-6 балами за шкалою ком Глазго та наявністю / відсутністю рухового і / або мовного дефіциту. Відсоток вірогідності прогнозу субарахноїдального крововиливу 78-80% успішного результату згідно узагальнюючої класифікаційної шкали для оцінки прогнозу результату субарахноїдального крововиливу (C.S. Ogilvy et B.S. Carter) мали 76 хворих із балами від 0 до 2 (87,36%). Три бали та 65-67%, менш успішний результат продемонстрували 10 хворих (11,49%). У одного хворого (1,15%) нараховано 25%, несприятливий результат та сумарні 4 бали. Виявлені наступні фактори ризику розвитку субарахноїдального крововиливу: наявність в сімейному анамнезі даного захворювання у родичів; наявність в анамнезі шкідливих звичок: паління; зловживання алкоголем; наявність в анамнезі гіпертонічної хвороби, атеросклерозу та гіперхолестеринемії. Із супутніх хвороб найбільш широко були представлені такі захворювання, як ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба шлунка, цукровий діабет.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив, Шкала Всесвітньої федерації нейрохірургів (WFNS), шкала Ханта-Хесса, шкала Fisher, шкала C.S. Ogilvy et B.S. Carter, шкала GOSE.

Робота є фрагментом НДР кафедри нервових хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»: «Комплексна діагностика та алгоритми прогнозування перебігу субарахноїдальних крововиливів у хворих різних вікових груп», № держ. реєстрації 0115U000657.

В Україні щороку відбувається до 5 тисяч аневризматичних крововиливів при середньому показнику захворюваності 12 випадків / 100 тисяч чоловік на рік на 42 мільйони населення [1,2,3].

Субарахноїдальний крововилив (САК) становить лише 5% всіх випадків інсульту [4], але має досить високі показники смертності та необоротну втрату працездатності. Ретроспективне когортне дослідження у двох великих норвезьких популяціях за період з 1984 по 2007 рр. свідчило

про те, що смертність за 30 днів становила 36 % [5]. Загальнонаціональне данське дослідження показало, що аналогічний 30-денний показник смертності становив 38% [6]. Тенденції та детермінанти багатонаціонального моніторингу Всесвітньої організації охорони здоров'я (дослідження серцево-судинних захворювань (дослідження інсульту WHO MONICA), велике спостереження за 11-ма популяціями в Європі та Китаї повідомили про те, що смертність протягом 30 днів становить 42%. Огляд даних показників