

23. Mosca V. S. // *J. Bone Joint Surg.*— 1995.— Vol. 77A, № 4.— P. 500—512.
24. Лашковский В. В. // Журн. Гродненского гос. мед. университета.— 2005.— № 4.— С. 19—20.
25. Levy L. A., Hetherington V. J. // *Principles and Practice of Podiatric Medicine* / Ed. L. A. Levy.— New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1990.— P. 39—106.
26. Тяжелов А. А., Карпинский М. Ю., Мусса Джехад Махмуд и др. // *Ортопедия, травматология и протезирование.*— 2003.— № 3.— С. 42—45.

Поступила 24.03.11.

ASSESSMENT OF PEDO-BAROGRAPHIC FINDINGS IN CHILDREN HAVING FLAT VAGUS TALIPES

V. V. Lashkovsky, M. I. Ignatovsky

Objective. To standardize the examination technique, to separate the most informative parameters characterizing the children's flat valgus talipes basing on the data of a qualitative analysis of the pedo-barographic findings.

Materials and methods. Fifty seven children were examined applying the pedo-barometric systems Electro-Mechanic Complex for Feet Pathology Diagnosis and Medilogic Sport. The analysis was carried out

using the software developed. The examinations were carried by the technique standardized by the authors analyzing qualitatively the main pathological components of the flat valgus talipes in the step cycle.

Results. The main qualitative foot characteristics can be obtained while analyzing instant pedo-barograms in the 1st, 3rd, 4th phases of the support period as well as the integral load diagram.

Conclusion. The systemized methods of the findings qualitative analysis considering the feet pressure on the supporting surface at certain periods of walk extend the possibilities for the foot pathology objective biometrical diagnosis. Analysis of instant pedo-barograms in the step cycle offered allows assess the pronouncement of the main components of the flat valgus talipes. The technique for analyzing the integral load diagram provides with a preliminary assessment of the walk character in general and allows reveal the foot amortization and jerking function disorders as well as the foot osseous-articular structures mobility in patients having flat valgus talipes under a functional load.

Key words: flat valgus talipes, pedo-barometry, analysis of biometrical findings.

Адрес для корреспонденции:

Лашковский Владимир Владимирович.

Гродненский государственный медицинский университет.

230024, Гродно, ул. Советских пограничников, 115;

сл. тел. (8-0152) 53-17-14.

М. А. МАШКОВА, Т. В. МОХОРТ, И. К. БИЛОДИД

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ТОЩАКОВОЙ ГЛИКЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-го ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ БАЗАЛЬНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ ГЛАРГИНОМ И НЕЙТРАЛЬНЫМ ПРОТАМИНОМ ХАГЕДОРНА

Белорусский государственный медицинский университет,
Минский городской эндокринологический диспансер

Цель исследования. Анализ вариабельности тощакowej (ночной) гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от вида базальной инсулинотерапии — нейтрального протамин хагедорна и гларгина.

Материал и методы. Обследовано 43 пациента с сахарным диабетом 1-го типа в состоянии клинко-метаболической субкомпенсации. В 1-ю группу вошли 19 человек, получавших гларгин не менее 3 мес, во 2-ю — 24 пациента, получавших нейтральный протамин хагедорн 2 инъекции в сут. Исследование суточной динамики гликемии проводили с помощью системы суточного мониторинга глюкозы в межклеточной жидкости.

Результаты. У пациентов 1-й группы не было зафиксировано снижение тощакowej гликемии менее 2,8 ммоль/л, тогда как у обследованных 2-й группы относительная продолжительность выраженной ночной гипогликемии составила 15,41±23,12%. Полученные данные свидетельствуют о низком риске развития гипогликемии в 1-й группе и высоком — во 2-й.

Заключение. Использование гларгина приводит к значительному снижению показателей суточной вариабельности тощакowej (ночной) гликемии, минимизирует риск развития гипогликемических реакций и обеспечивает большие возможности для компенсации диабета.

Ключевые слова: тощакowej гликемия, сахарный диабет 1-го типа, базальная инсулинотерапия, вариабельность, гларгин.

Результаты рандомизированных клинических исследований обосновали необходимость поддержания уровня ретроспективного показателя углеводного гомеостаза — гликированного гемоглобина (HbA1c) — менее 6,5—7,0% [4]. Однако гликемический профиль у пациентов с одинаковым средним значением глюкозы в крови и уровнем HbA1c может заметно различаться. После публикации результатов Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [2, 3] широко обсуждается значение вариабельности гликемии как одного из основных факторов риска развития осложнений сахарного диабета (СД). В исследованиях *in vitro* было показано, что постоянные изменения внеклеточной концентрации глюкозы приводят к ускоренному апоптозу эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек и усиленной пролиферации мезангиальных клеток за счет индукции оксидативного стресса [5, 8]. Результаты одного из исследований свидетельствуют о том, что высокая вариабельность гликемии является фактором риска развития периферической нейропатии у пациентов с СД 1-го типа (СД 1) [1]. Доказано, что некоторые показатели вариабельности гликемии (например, индекс риска гипогликемии (ИРгипо) и индекс вариабельности гликемии (ИВГ)) являются более сильными предикторами выраженной гипогликемии по сравнению с HbA1c [6, 7]. В то же время данные других исследований не подтверждают наличие связи между высокими колебаниями гликемии при СД 1, скоростью развития микрососудистых осложнений и уровнем оксидативного стресса, определяемым по суточной экскреции с мочой 8-iso-PGF_{2α} [9].

Трудности существуют и в количественной оценке вариабельности гликемии. Несмотря на большое количество предложенных показателей (табл. 1), до сих пор нет общепринятого золотого стандарта, что за-

трудняет интерпретацию результатов и сопоставление данных, полученных в различных исследованиях.

Большинство специалистов считают, что колебания гликемии при СД должны быть как можно больше приближены к физиологическим. В настоящее время аксиомой ведения СД с позиций обеспечения качества и продолжительности жизни является необходимость стабильного поддержания практически нормальных показателей гликемии в течение длительного времени. Пролонгированные аналоги инсулина (ПАИ) благодаря своей улучшенной фармакокинетике и беспииковому профилю действия потенциально могут решить проблему высокой вариабельности глюкозы в крови и частых гипогликемий (особенно ночью и ранним утром) в клинической практике.

Целью настоящего исследования явился анализ вариабельности тощаковой (ночной) гликемии

у пациентов с СД 1 в зависимости от вида базальной инсулинотерапии — генноинженерного инсулина человека средней продолжительности действия (нейтральный протамин хагедорна (НПХ)) и аналога инсулина длительного действия (гларгин).

Материал и методы

Исследование суточной динамики гликемии проводили с помощью системы суточного мониторинга глюкозы в межклеточной жидкости (СДМГ) («Medtronic MINIMED», США), позволяющей в течение 72 ч через установленную подкожно иглу-сенсор регистрировать значения глюкозы в интерстициальной жидкости каждые 5 мин, и последующей компьютерной обработкой данных с использованием специального программного обеспечения. Поскольку существует неполная сопоставимость результатов уровня глюкозы

Таблица 1

Основные показатели вариабельности гликемии

Показатель	Формула расчета показателя	Пояснение
Стандартное отклонение (SD)	$\sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{k-1}}$	x_i — значение гликемии в определенный момент времени; \bar{x} — среднее значение гликемии; k — число измерений
Коэффициент вариации (KB)	$\frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%$	SD — стандартное отклонение; \bar{x} — среднее значение гликемии
Средняя амплитуда колебаний гликемии (CAKR)	$\sum \frac{\lambda}{n}$, если $\lambda > 1SD$	λ — амплитуда каждого колебания гликемии более 1SD; n — число колебаний; SD — стандартное отклонение
Суточная лабильность гликемии, рассчитанная с использованием n-часового интервала времени (СЛГ час)	$\sqrt{\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} (D_t - \bar{D})^2}{k-1}}$, где $D_t = GR_t - GR_{t-n}$ и $\bar{D} = \frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} D_t}{k}$	D_t — разница между значением гликемии в момент времени t (GR_t) и значением гликемии n часов назад [$(GR)_{t-n}$]; k — число наблюдений (наблюдение — D_{1t})
Средняя разность значений гликемии (СРЗГ)	$\frac{\sum_{t=t_1}^{t_k} GR_t - GR_{t-1440} }{k}$	GR_t — значение гликемии в момент времени t ; GR_{t-1440} — значение гликемии в момент времени $t-1440$ мин (24 ч)
Индекс риска гипогликемии (ИРгипо) Индекс риска гипергликемии (ИРгипер)	$f(BG) = 1,794[(\ln(BG))^{1,026} - 1,861]$ $r(BG) = 10 \times f(BG)^2$, если $f(BG) < 0$, иначе 0 $rh(BG) = 10 \times f(BG)^2$, если $f(BG) > 0$, иначе 0 $LBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r(x_i)$ $HBGI = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rh(x_i)$	$f(BG)$ — трансформированная гликемия; BG — гликемия в ммоль/л; $x_i(x_1, x_2, \dots, x_n)$ — ряд значений гликемии (BG)
Индекс вариабельности гликемии (ИВР)	$ADRR = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M [LR^i + HR^i]$ где $LR^i = \max[r(x_1^i), \dots, r(x_n^i)]$ и $HR^i = \max[rh(x_1^i), \dots, rh(x_n^i)]$ для i -го дня; $i=1, 2, \dots, M$	См. выше

в крови, определяемой глюкометром, и уровнем глюкозы в межклеточной жидкости, проводили облигатную калибровку прибора СДМГ посредством введения в его память 4 и более значений глюкозы, сделанных при помощи глюкометра в течение суток. Для статистического анализа использовали программу SPSS 17.0. Различия считали статистически достоверными при $P < 0,05$.

Исследование проводили на базе Минского городского эндокринологического диспансера и эндокринологического отделения Республиканского центра медицинской реабилитации и бальнеолечения. В исследование включили 43 пациента с СД 1 в состоянии клинико-метаболической субкомпенсации. Больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 19 пациентов, получавших в качестве базальной инсулинотерапии ПАИ гларгин не менее 3 мес; 2-ю группу составили 24 человека, получавших инсулин НПХ (протафан НМ, протамин ЧР или хумулин Н) 2 инъекции в сутки. В табл. 2 представлена клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов. «Тощаквый» период рассматривали как промежуток времени между 23.00 (через 4 ч после ужина) и 7.00.

Для оценки вариабельности тощаквой гликемии использовали следующие показатели: стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (KB), межквартильный диапазон (МД), суточная лабильность гликемии, рассчитанная с использованием n-часового интервала времени (СЛГчас) и средняя амплитуда колебаний гликемии (САКГ). Межсуточную вариабельность тощаквой гликемии оценивали с помощью показателя, аналогичного средней разности значений гликемии (СРЗГ), но рассчитанного только на основании значений гликемии за выбранный промежуток

времени. Индекс риска гипогликемии (ИРгипо) рассчитывали за 24 ч. При мониторинге уровня глюкозы с помощью СДМГ определяли следующие критерии гликемических параметров: границы эугликемии от 3,9 до 10,0 ммоль/л; умеренные гипогликемии — 3,8—2,8 ммоль/л; выраженные гипогликемии — менее 2,8 ммоль/л.

Результаты и обсуждение

Обследованные пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, стажу диабета, ИМТ, уровню HbA1c, средним значениям тощаквой и суточной гликемии (см. табл. 2). Значения гликемии перед ужином, через 2 ч и 4 ч после также не имели значимых различий между группами. Корреляций между значениями гликемии в вышеуказанных точках и показателями вариабельности гликемии выявлено не было.

У пациентов 1-й группы не было зафиксировано эпизодов снижения тощаквой гликемии менее 2,8 ммоль/л, тогда как у обследованных 2-й группы относительная продолжительность выраженной ночной гипогликемии составила $15,41 \pm 23,12\%$. Полученные данные свидетельствуют о низком риске развития гипогликемии в 1-й группе (ИРгипо $2,42 \pm 1,26$) и высокий (ИРгипо $9,18 \pm 8,21$) — во 2-й.

На следующем этапе работы оценивали вариабельность тощаквой гликемии на протяжении суток. В 1-й группе достоверно ниже отмечены показатели, характеризующие размах колебаний тощаквой гликемии (SD, VC, МД, амплитуда колебаний), а также характеризующие динамику изменения уровня глюкозы в крови (СЛГчас) (табл. 3). При проведении корреляционного и регрессионного анализов достоверных связей между рассчитанными показателями ва-

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	$31,75 \pm 11,51$	$32,35 \pm 12,04$
ИМТ, кг/м ²	$22,73 \pm 2,64$	$22,51 \pm 2,52$
Масса тела, кг	$64,75 \pm 10,99$	$65,01 \pm 10,77$
Стаж диабета, лет	$10,52 \pm 7,13$	$9,98 \pm 5,48$
Женщины, %	63,16	62,50
HbA1c, %	$7,88 \pm 1,21$	$7,79 \pm 1,63$
Среднесуточное значение гликемии, ммоль/л	$8,69 \pm 2,01$	$8,43 \pm 2,97$
Среднее значение тощаквой (ночной) гликемии, ммоль/л	$8,46 \pm 3,14$	$8,19 \pm 4,21$
Относительная продолжительность ночной гипергликемии, %	$33,10 \pm 26,37$	$45,43 \pm 39,12$
Относительная продолжительность выраженной ночной гипогликемии, % от общей продолжительности тощаквой гликемии	0*	$15,41 \pm 23,12$
Выраженные ночные гипогликемии, п/на 1 пациента	0*	$2,12 \pm 2,34$
ИРгипо	$2,42 \pm 1,26^*$	$9,18 \pm 8,21$

*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми во 2-й группе, $P < 0,001$.

Таблица 3

Вариабельность тощаквой гликемии по группам

Показатель	1-я группа	2-я группа	P
SD, ммоль/л	$1,98 \pm 1,01$	$2,71 \pm 1,39$	$< 0,05$
KB, %	$24,32 \pm 15,49$	$31,51 \pm 16,21$	$< 0,05$
МД, ммоль/л	$3,21 \pm 1,74$	$5,16 \pm 2,75$	$< 0,05$
СЛГчас, ммоль/л·ч ⁻¹	$1,60 \pm 0,72$	$2,71 \pm 1,62$	$< 0,05$
Амплитуда колебаний, ммоль/л	$7,31 \pm 3,42$	$11,24 \pm 5,58$	$< 0,05$

Таблица 4

Оценка влияния выраженности ночных гипогликемических эпизодов на показатели вариабельности тощачковой гликемии методом множественной линейной регрессии

Показатель	Фактор	β	P	
SD	Продолжительность периода	Умеренная гипогликемия	0,112	0,214
		Выраженная гипогликемия	-0,412	0,026
SD	Число эпизодов	Умеренная гипогликемия	0,102	0,324
		Выраженная гипогликемия	0,456	0,011
СЛГчас	Продолжительность периода	Умеренная гипогликемия	0,169	0,146
		Выраженная гипогликемия	-0,483	0,018
СЛГчас	Число эпизодов	Умеренная гипогликемия	0,012	0,212
		Выраженная гипогликемия	0,412	0,024

риабельности и некоторыми клинико-лабораторными характеристиками пациентов (возраст, пол, ИМТ, стаж диабета (продолжительность инсулинотерапии), продолжительность лечения гларгином (для 1-й группы), уровень HbA1c) выявлено не было.

Более высокую вариабельность тощачковой гликемии во 2-й группе можно объяснить частыми непродолжительными (менее 1 ч) ночными гипогликемиями со снижением уровня глюкозы в крови менее 2,8 ммоль/л (табл. 4). Частые гипогликемии обусловлены особенностями фармакокинетики инсулинов НПХ и сложностью титрации дозы (особенно при сочетании высокой чувствительности периферических тканей к инсулину и нарушением активации контринсулярных механизмов).

Таким образом, использование ПАИ гларгина приводит к значительному снижению показателей суточной вариабельности тощачковой (ночной) гликемии, минимизирует риск развития гипогликемических реакций и обеспечивает большие возможности для компенсации диабета по сравнению с пролонгированными инсулинами НПХ. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования гларгина у больных с частыми гипогликемиями, высокой вариабельностью гликемии и лабильным течением СД, что позволит стабилизировать течение заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bragd J., Adamson U., Backlund L. B., et al. // *Diabet. Metab.*— 2008.— Vol. 34.— P. 612—616.
2. DCCT Research Group // *N. Engl. J. Med.*— 1993.— Vol. 329.— P. 977—986.
3. DCCT Research Group // *Diabetes.*— 1995.— Vol. 44.— P. 968—983.
4. *European diabetes policy group. Guidelines for a desktop guide to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus.*— Brussels, 1998.

5. Jones S. C., Saunders H. J., Qi W., Pollock C. A. // *Diabetologia.*— 1999.— Vol. 42.— P. 1113—1119.
6. Kovatchev B. P., Cox D. J., Gonder-Frederick L. A., Clarke W. // *Diabet. Care.*— 1997.— Vol. 20.— P. 1655—1658.
7. Kovatchev B. P., Otto E., Cox D., et al. // *Diabet. Care.*— 2006.— Vol. 29.— P. 2433—2438.
8. Takeuchi A., Throckmorton D. C., Brogden A. P., et al. // *Am. J. Physiol.*—1995.— Vol. 268.— P. 13—19.
9. Wentholt I. M. E., Kulik W., Michels R. P. J. // *Diabetologia.*— 2008.— Vol. 51.— P. 183—190.

Поступила 26.01.12.

VARIABILITY OF FASTING GLYCEMIA IN DIABETES MELLITUS TYPE 1 PERSONS DEPENDING ON BASAL INSULIN THERAPY—GLARGIN AND NEUTRAL PROTAMINE HAGEDORN

M. A. Mashkova, T. V. Mokhort, I. K. Bilodid

Objective. Analysis of the variability of fasting glycemia in diabetes mellitus type 1 persons depending of the basal insulin therapy kind – neutral protamine hagedorn (NPH) and glargin.

Materials and methods. Forty three persons with diabetes mellitus type 1 in the state of clinical-metabolic sub-compensation were examined. The 1st group included nineteen persons having taken Glargin for not less than 3 months, the 2nd group included 24 patients having been injected NPH twice a day. The glycemia 24-hour dynamics was studied monitoring the intercellular fluid glucose levels during a day.

Results. The fasting glycemia values did not reduce lower 2.8 mmol/l in the 1st group whereas the duration of the evident night hypoglycemia in the 2nd group was 15.41±23.12%. The data obtained evidenced about a low risk of hypoglycemia development in the 1st group and about a high risk in the 2nd group.

Conclusion. Thus, Glargin administration results in a marked reduction of the 24-hour variability of fasting (night) glycemia, minimizes the risk of hypoglycemic reaction development and provides more possibilities for diabetes compensation as compared with the prolonged insulin administration.

Key words: fasting glycemia, diabetes mellitus type 1, basal insulinotherapy, variability, Glargin.

Адрес для корреспонденции:

Машкова Мария Александровна.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83; сл. тел. (8-017) 272-66-05.