

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 3.— С. 26—36.

Консенсус керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018 р. Розділ 8. Цілі контролю глікемії та моніторинг глюкози для дітей, підлітків та молодих дорослих з діабетом

DiMeglio L. A., Acerini C. L., Codner E., Craig M. E., Hofer S. E., Pillay K., Maahs D. M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2018. — 19, Suppl. 27. — P. 105–114. doi: 10.1111/pedi.12737. PMID: 30058221.

1. ЩО НОВОГО?

- Акцент на індивідуалізації показників глюкози в крові та глікемічних цілей у дітей, підлітків та молодих дорослих віком < 25 років.
- Обговорення впливу збільшення використання безперервного моніторингу глюкози (CGM) та періодично сканованого CGM (isCGM).
- Цільовий рівень гемоглобіну A1c (HbA1c) < 5,3 ммоль/моль (< 7,0 %) для дітей, підлітків та молодих дорослих, які отримують доступ до комплексної допомоги.

2. РЕЗЮМЕ ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

Глікемічний контроль у дітей та підлітків слід оцінювати за допомогою як щоквартального вимірювання HbA1c, так і регулярного моніторингу глюкози вдома. Така схема дає змогу досягти оптимального рівня здоров'я за рахунок:

- ретельного і точного визначення індивідуальних показників глікемічного контролю, зокрема оцінки індивідуальних параметрів глікемії (A);
- зменшення ризику виникнення гострих і хронічних ускладнень захворювання (A);
- мінімізації впливу гіпоглікемії (A) та гіперглікемії (B) на розвиток мозку, когнітивну функцію, настрій;
- оптимізації якості життя (E).

Рекомендації

- Регулярний самоконтроль глюкози (за допомогою точних вимірювань глюкози в крові (ГК) з пальця з/без CGM та isCGM) є необхідним для лікування всіх дітей та підлітків з діабетом (A).
- Кожна дитина повинна мати доступ до технологій і матеріалів для самостійного моніторингу рівня глюкози у кількості, достатній для оптимального лікування діабету (B).
- Персонал діабетологічних центрів має виступати перед населенням, державою і тими, хто фінансує медичну допомогу, щоб діти та підлітки з діабетом мали належне забезпечення для проведення моніторингу глюкози (E).
- Якщо для моніторингу ГК використовують глюкометр, то для оптимізації інтенсивного контролю слід проводити тестування 6–10 разів на добу. Регулярний аналіз цих показників самоконтролю необхідний для коригування медикаментозної терапії/дієтотерапії (B).
- CGM у режимі реального часу слід віддати перевагу у дітей, які не можуть повідомити про симптоми гіпоглікемії або гіперглікемії, та в осіб з порушенням розпізнавання гіпоглікемії (A).
- isCGM може доповнювати визначення ГК із пальця. Хоча isCGM має деякі переваги над CGM, він не попереджає користувачів про гіпоглікемію або гіперглікемію в режимі реального

Стаття надійшла до редакції 5 вересня 2020 р.

Переклад — Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої ендокринології
УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
<http://orcid.org/0000-0002-9000-8940>. E-mail: znb@ukr.net

часу і його неможливо калібрувати. Без надійних даних щодо ефективності використання в педіатрії він не може повністю замінити моніторинг рівня ГЛК з пальця (В).

- Дітям, підліткам та молодим дорослим віком ≤ 25 років рекомендовані індивідуальні цілі, спрямовані на досягнення найнижчого НbA1c без надмірного впливу тяжкої гіпоглікемії на якість життя та збільшення тягара медичної допомоги (Е).
- Дітям, підліткам та молодим дорослим віком ≤ 25 років, які мають доступ до всебічної допомоги, рекомендовано цільовий рівень НbA1c < 53 ммоль/моль (7,0%) (Е).
- Вищий цільовий рівень НbA1c (у більшості випадків < 58 ммоль/моль (7,5%)) є доцільним у таких випадках:
 - неможливість описати/повідомити про симптоми гіпоглікемії;
 - відсутність розпізнавання гіпоглікемії/тяжкої гіпоглікемії в анамнезі;
 - відсутність доступу до аналогів інсуліну, сучасних технологій введення інсуліну, можливості регулярно перевіряти ГЛК і CGM (Е);
 - у пацієнтів, які є «високими глікаторами», в яких такий цільовий рівень НbA1c відповідав би значно нижчому середньому рівню глюкози в крові, ніж 8,6 ммоль/л (Е).
- Нижчий цільовий рівень НbA1c 6,5% (47,5 ммоль/моль) може бути призначений, якщо досягається без значної гіпоглікемії, порушення якості життя і надмірного тягара медичної допомоги (Е).
- Нижчий цільовий рівень НbA1c може бути призначений під час фази медового місяця діабету 1 типу (Е).
- Пацієнтам з підвищеним рівнем НbA1c рекомендовано поетапне наближення до поліпшення глікемічного контролю, звертаючи особливу увагу на:
 - підбір дози (Е);
 - особисті чинники, які обмежують досягнення мети (Е);
 - оцінку психологічного впливу на індивіда встановлених цілей (Е);
 - впровадження доступних технологій для поліпшення моніторингу глюкози та способів введення інсуліну (Е).
- Вимірювання НbA1c має бути доступним у всіх центрах, де надають допомогу особам з діабетом (В).
- Вимірювання НbA1c слід проводити щонайменше кожні 3 міс (В).
- Вивчення варіацій рівня НbA1c у різних центрах дасть змогу оцінити допомогу, яка надається медичними центрами, зокрема відповідність узгодженим стандартам, для поліпшення лікування та надання допомоги дітям з діабетом (В).

3. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ, ЯКІ ВИЗНАЧАЮТЬ ЦІЛІ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ

Рівень НbA1c відображує середнє значення ГЛК за попередні 3–4 міс і нині є єдиним надійним показником тривалого глікемічного контролю. Численні дослідження у різних популяціях показали, що підвищений рівень НbA1c пов'язаний з хронічними ускладненнями діабету. Інтенсивний контроль, який сприяє зниженню концентрації НbA1c, асоціюється з меншим та пізнішим розвитком мікросудинних і макросудинних хронічних ускладнень [1–5] (див. Консенсус керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018: Мікросудинні та макросудинні ускладнення у дітей та підлітків. DOI: 10.1111/pedi.12742). Крім того, нижчий рівень НbA1c незабаром після встановлення діагнозу асоційований з меншим ризиком подальших ускладнень [6, 7]. Дані міжнародного дослідження щодо контролю та ускладнень діабету (DCCT) свідчать, що поліпшення контролю глікемії протягом 5–7 років, зокрема у підлітковому та юнацькому віці, знижувало ризик виникнення мікросудинних і макросудинних ускладнень [8–11] та смертності [12] у наступні роки.

Хронічна гіперглікемія негативно впливає на нейрокогнітивну функцію, структуру та розвиток мозку у дітей та підлітків з діабетом [13–17]. Хронічна гіперглікемія та значні коливання рівня глюкози в роки активного розвитку мозку впливають на структуру та розвиток мозку, зокрема порушують ріст гіпокампа. Ці спостереження ставлять під сумнів поширену практику толерантного відношення до певного рівня гіперглікемії для мінімізації ризику гіпоглікемії у дітей раннього віку з цукровим діабетом (ЦД) 1 типу [18, 19]. Гіпоглікемія також є значним ризиком для дітей та підлітків з діабетом (для огляду наслідків гіпоглікемії див. Оцінка та управління гіпоглікемією у дітей та підлітків з діабетом. DOI: 10.1111/pedi.12698). Тяжка гіпоглікемія, особливо у дітей раннього віку, пов'язана з несприятливими нейрокогнітивними ефектами [20]. Історично нижчі рівні НbA1c були пов'язані з частішими гострими епізодами тяжкої гіпоглікемії [12], але спостережні дослідження, проведені в епоху багаторазових ін'єкцій, помп та інтенсивнішого моніторингу глюкози, зокрема використання CGM, дають підставу припустити, що це вже не такий суттєвий ризик [21–27]. Отримані останнім часом дані свідчать, що зниження цільового рівня НbA1c призводить до зниження середнього рівня НbA1c у популяції в цілому та в окремих осіб без збільшення частоти тяжкої гіпоглікемії, навіть у дітей, які досягають рівня НbA1c < 53 ммоль/моль (7,0%) [28].

Вимірювання рівня HbA1c корисне для оцінки ризику хронічних ускладнень і як інструмент оптимізації глікемічного контролю в реальному часі. Вміст HbA1c регулярно клінічно інтегрують у процес прийняття рішень щодо режимів лікування разом із даними щодо документально підтверджених гіпоглікемії та гіперглікемії та іншими індивідуальними змінними, такими як вік, знання щодо діабету, споживання вуглеводів, хвороба/стрес та фізичне навантаження. Слід уникати тривалих періодів значної гіперглікемії та епізодів діабетичного кетоацидозу [16, 29, 30].

Попри те що HbA1c залишається найкращим показником тривалої глікемії в межах і між популяціями, декілька досліджень показали, що HbA1c має значні обмеження, коли використовується ізольовано для оцінки персонального глікемічного контролю. Хоча для популяції середній показник ГК добре корелює з HbA1c [31], при дослідженні даних в окремих осіб часто реєструють значні відмінності між вимірними значеннями ГК (ГК з пальця або CGM) та рівнем HbA1c [32]. Іноді ці відмінності зумовлені змінами у тривалості життя еритроцитів або глікації гемоглобіну, наприклад, при серпоподібно-клітинній або іншій анемії. Крім того, можуть спостерігатися генетичні відмінності в глікації гемоглобіну [33–35]. В останньому звіті із США, який визначав осіб як «чорношкірі» або «білошкірі» на основі їх відповідей, середні значення HbA1c чорношкірих на 4,4 ммоль/моль (0,4%) перевищувало показник білошкірих за такого самого середнього рівня ГК, визначеної з використанням CGM [32]. У цьому дослідженні раса може бути сурогатним маркером для генетичних чинників, які визначають взаємозв'язок між середніми рівнями ГК та HbA1c.

Кілька досліджень виявили значні відмінності між рівнями HbA1c і ГК, визначеної при самоконтролі, серед осіб без явних медичних чи расових/етнічних біологічних відмінностей [33, 36]. Дослідження, котрі порівнювали 13-тижневі вимірювання за допомогою Dexcom G4 Platinum CGM з HbA1c (за допомогою високоефективної іонообмінної хроматографії), показали широкий діапазон коливання вмісту HbA1c для подібних середніх інтерстиціальних концентрацій глюкози. Наприклад, для рівня HbA1c 64 ммоль/моль (8,0%) 95% довірчий інтервал для середнього вмісту глюкози становив від 8,6 ммоль/л (155 мг/дл) до 12,1 ммоль/л (218 мг/дл) [33]. Ці дані дають підставу припустити, що оцінку середньої концентрації глюкози для окремих осіб за вимірними значеннями HbA1c слід робити з обережністю. Однак зв'язок між вмістом HbA1c і середнім рівнем глюкози є взаємоузгодженим за відсутності змін у стані здоров'я [37].

Не відомо, чи є для окремої людини HbA1c або загальна глікемічна експозиція кращим маркером ризику ускладнень. Оскільки рекомендації щодо глікемічного контролю стають жорсткішими, важливо, за можливості, встановити взаємозв'язок між

середнім рівнем ГК пацієнта і вмістом HbA1c, щоб знати, чи є особа «високим або низьким глікатором» [38]. Без встановлення цього ідіосинкратичного зв'язку зміна лікування на основі рівня HbA1c може збільшити ризик ятрогенної гіпоглікемії. Для високих глікаторів слід урахувувати додаткові показники глікемії, такі як випадки гіпоглікемії.

4. МОНІТОРИНГ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ

Домашній самоконтроль глюкози:

- відстежує поточний та добовий рівень контролю глюкози [39–42];
- допомагає визначити поточні та постійні потреби в базальному і болюсному інсуліні;
- виявляє гіпоглікемію та допомагає в її лікуванні;
- сприяє відповідному лікуванню гіперглікемії;
- допомагає коригувати дозу інсуліну, щоб зменшити коливання ГК.

5. ВИМІРЮВАННЯ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ З ПАЛЬЦЯ

Більша частота моніторингу ГК із пальця сприяє більшому зниженню рівня HbA1c в осіб з ЦД 1 типу [25, 39–42]. Поліпшення вмісту HbA1c при частішому вимірюванні глюкози пояснюється кращим дозуванням інсуліну для покриття спожитих вуглеводів та можливістю швидко реагувати на показники глюкози поза межами рекомендованого діапазону. Крім того, раннє виявлення зменшення рівня глюкози (до появи симптоматичної гіпоглікемії) дає змогу проводити точнішу корекцію з нижчим ризиком надмірної корекції, що призводить до гіперглікемії. Самоконтроль вмісту глюкози під час фізичних навантажень також дає змогу поліпшити інсулінотерапію та знизити ризик гіпоглікемії під час та після фізичного навантаження [43].

5.1. Обладнання

Існує багато видів глюкометрів. Значна похибка може виникнути через помилки, пов'язані з порушенням техніки або умов вимірювання [44, 45]. Медичні працівники мають вибирати і рекомендувати моделі, які є надійними, точними та знайомими для них, а також доступними для особи з діабетом. Пристрої, які не потребують калібрування/кодування, можуть бути простішими у використанні. Пристрої низької якості, які пропонують іноді для зниження вартості, можуть поставити під загрозу безпеку через недостатню точність. Регуляторні органи мають підтримувати високі промислові стандарти, зокрема, надійність, точність та можливість завантаження і аналізу даних. У промислових стандартах зазначено, що 95% показань мають бути в межах $\pm 15\%$ референтних значень [46]. ISPAD рекомендує використовувати лише глюкометри, які відповідають цим стандартам.

5.2. Вибір часу самоконтролю рівня глюкози

ГК найкраще вимірювати:

- протягом дня до їди та перекусів;
- в інший час (наприклад, через 2–3 год після їди), щоб визначити відповідність дози інсуліну їжі та рівень ГК у відповідь на профіль дії інсуліну (за очікуваних піках та спадах у дії інсуліну);
- під час енергійних фізичних вправ (до, під час і через декілька годин) для проведення змін в управлінні глікемією [43, 47];
- перед сном, вночі та після пробудження для виявлення та запобігання нічній гіпоглікемії та гіперглікемії, а також для оптимізації дози базального інсуліну;
- перед керуванням автомобілем або експлуатацією небезпечних машин;
- для виявлення гіпоглікемії та контролю одужання;
- під час інтеркурентної хвороби для запобігання гіперглікемічним кризам.

Кількість і регулярність вимірювань ГК з пальця слід індивідуалізувати залежно від:

- наявності обладнання;
- режиму інсулінотерапії;
- здатності дитини ідентифікувати гіпоглікемію.

Успішне інтенсивне управління діабетом потребує самоконтролю вмісту глюкози не менше 6–10 разів на день та регулярного частого аналізу результатів для виявлення ознак, які потребують коригування плану лікування діабету [42, 48]. Це мають робити самі особи з ЦД, члени їх сімей, додатково до консультації з командою діабетичної допомоги.

Цільовий рівень глюкози протягом дня має відповідати індивідуальному цільовому рівню HbA1c (таблиця). Необхідні емпіричні дані в педіатрії, на основі яких можна було б установити цільові рівні глюкози щодо цільового вмісту HbA1c. За відсутності таких даних рекомендована персоналізація цільового рівня глюкози для досягнення вмісту HbA1c < 53 ммоль/моль (7,0%). Послідовні цілі, спілкування та робота в команді важливі для поліпшення рівня HbA1c [51–53], див. таблицю щодо рекомендованого цільового рівня глюкози для досягнення вмісту HbA1c < 53 ммоль/моль (7,0%). Їх необхідно індивідуалізувати з урахуванням особливостей пацієнта та його клінічних характеристик.

6. БЕЗПЕРЕРВНИЙ МОНІТОРИНГ ГЛЮКОЗИ

CGM використовує малоінвазивні пристрої, які підшкірно вимірюють вміст глюкози в інтерстиціальній рідині кожні 1–5 хв, тобто «безперервно» (див. також Консенсус керівних настанов щодо клінічної практики ISPAD 2018: Технології, які застосовуються в лікуванні діабету DOI: 10.1111/pedi.12731). Усі пристрої дають змогу встановити цільові межі концентрації ГК таким чином, що сигнал сповістить власника, якщо вміст глюкози зменшиться або збільшиться порівняно із цільовим рівнем протягом 10–30 хв, виходячи зі швидкості зміни інтерстиціальної глюкози [54, 55]. Новіші пристрої мають середнє значення відхилення < 10%, а отже, їх точність аналогічна такій пристроїв, котрі вимірюють капілярну ГК [56].

Таблиця. Рекомендації щодо цільового рівня глікемії та глюкози в крові

Цільовий рівень HbA1c	HbA1c < 53 ммоль/моль (< 7,0%)		
	<ul style="list-style-type: none"> • Цю ціль необхідно індивідуалізувати для досягнення максимально наближеного до цільового рівня, уникаючи тяжкої гіпоглікемії, частой легкої та помірної гіпоглікемії та надмірного стресу/обтяження для дитини з діабетом та її сім'ї • Чинники, які слід урахувати при встановленні персоналізованої цілі, включають, але не обмежуються таким: <ul style="list-style-type: none"> - доступ до технології, зокрема до pomp і CGM; - здатність описати симптоми гіпоглікемії та гіперглікемії; - тяжка гіпоглікемія або відсутність розпізнавання гіпоглікемії в анамнезі; - анамнез комплаєнтності до терапії; - дитина є високим або низьким глікатором; - чи збережена у дитини ендогенна секреція інсуліну (наприклад, у період маніфестації діабету або фазі медового місяця) 		
Необхідні елементи для успішного управління глікемією	<ul style="list-style-type: none"> • Вимірювання HbA1c щонайменше щоквартально • Моніторинг глюкози за допомогою CGM або самоконтроль рівня ГК 6–10 разів на день • Регулярний аналіз значень глюкози з коригуванням терапії за потреби 		
Глікемічні цілі	NICE HbA1c ≤ 48 ммоль/моль (≤ 6,5%) [49]	ISPAD HbA1c < 53 ммоль/моль (< 7%)	ADA HbA1c < 58 ммоль/моль (< 7,5%) [50]
до їди	4,0–7,0 ммоль/л (70–126 мг/дл)	4,0–7,0 ммоль/л (70–130 мг/дл)	5,0–7,2 ммоль/л (90–130 мг/дл)
після їди	5,0–9,0 ммоль/л (90–162 мг/дл)	5,0–10,0 ммоль/л (90–180 мг/дл)	
перед сном	4,0–7,0 ммоль/л (70–126 мг/дл)	4,4–7,8 ммоль/л (80–140 мг/дл)	5,0–8,3 ммоль/л (90–150 мг/дл)

ADA – Американська діабетологічна асоціація.

CGM є набагато досконалішим підходом, ніж домашній моніторинг ГК з пальця, оскільки за його допомогою можна також визначити час перебування у зоні постійної гіперглікемії та зоні підвищеного ризику гіпоглікемії. Також можна легко визначити дні зі значними відхиленнями показників глюкози. CGM особливо може бути корисним особам з порушенням розпізнавання гіпоглікемії, оскільки пристрої сигналізуватимуть, коли вміст глюкози буде нижчим за визначений рівень або при занадто швидкому зниженню рівня глюкози [57, 58]. При короткочасному використанні датчиків зменшується середній рівень глюкози, а також скорочується час, проведений у гіпоглікемічному діапазоні [59, 60]. Використання CGM сприяє більшому зниженню рівня HbA1c порівняно з вимірюваннями ГК лише з пальця. Більш значне поліпшення вмісту HbA1c корелює зі збільшенням кількості годин на тиждень використання CGM [54, 61, 62].

CGM можна використовувати в «засліпленому» режимі або в режимі реального часу. «Засліплений» CGM надає ретроспективні дані та зазвичай корисний лише для клінічних досліджень або коригування інсуліну медичним працівником [63]. Використання CGM в режимі реального часу з негайною корекцією для збереження рівня глюкози в рекомендованому діапазоні ефективніше поліпшує глікемічний контроль, ніж «засліплений» збір даних, проаналізований медичним працівником ретроспективно [64]. Належним чином калібровані пристрої CGM і пристрій isCGM дозволені для використання в режимі реального часу (замість моніторингу ГК з пальця), хоча залежно від точності та інструкції до застосування деякі значення CGM мають бути підтвержені моніторингом ГК з пальця [65]. Однак періодичне завантаження показань CGM дають змогу особі з діабетом або тому, хто опікується ним, і медичному працівнику переглядати більший обсяг даних та вносити доцільніші корективи [66]. Огляд даних CGM є дуже корисним інструментом для інформування пацієнтів щодо впливу на рівень глюкози харчування, профілю дії інсуліну та фізичних вправ. Переривчасте або затримане зчитування часто із застосуванням «засліпленого» режиму може бути корисним як діагностичний інструмент і для лікування гіперглікемії в окремих групах, наприклад, у хворих на предіабет 1 типу [67], моногенний діабет [68] або діабет, пов'язаний з муковісцидозом [69, 70]. У дослідженнях CGM сформульовано рекомендації щодо управління інсуліном для всіх осіб з діабетом, зокрема тих, хто не використовує приладів безперервного моніторингу [71, 72].

До обмежень використання CGM у режимі реального часу належать економічні та поведінкові бар'єри, недосконала точність і труднощі зі зношеністю деяких сенсорів, які можуть перешкоджати

їх рутинному використанню. Ці пристрої хоча й затверджені для використання у дітей та підлітків, є дорогими та можуть бути недоступними у багатьох країнах. Страхове покриття також може бути обмеженим. З часом ці пристрої ставатимуть більш доступними. Очікується краще охоплення як національним, так і приватним страхуванням. ISPAD виступає за збільшення доступності CGM для дітей, підлітків та молодих дорослих з діабетом.

Хоча CGM у режимі реального часу має переваги для осіб, які застосовують як багаторазові ін'єкції, так і інсулінові помпи, його використання в поєднанні з інсуліновою помпою зазвичай ефективніше [73], особливо якщо CGM інтегрований у помпу із сенсором [74]. Попередні дослідження тривалого використання CGM (6 міс) показали, що, незважаючи на користь від зниження рівня HbA1c, діти та підлітки можуть не бажати носити пристрій часто або протягом тривалого періоду часу, що необхідно для постійного поліпшення контролю рівня глюкози [75]. Тому не дивно, що часте використання сенсора зумовлює пов'язане із застосуванням CGM зниження рівня HbA1c [62, 76]. Ці спостереження свідчать про необхідність розробки технологій, які будуть зручнішими і менше заважатимуть життю підлітків, а також визначення способів допомоги підліткам адаптуватися до рекомендацій медичних працівників для підтримки близького до нормального рівня глюкози. Попередній негативний досвід застосування пристроїв з неточними сенсорами, або які було складно носити, або які коштували дорого, може перешкодити деяким особам їх тривало використовувати [77, 78]. Такі уявлення нині змінюються завдяки вдосконаленню технології вимірювання та додатковому навчанню користувачів [79]. Завдяки більш широкому використанню CGM у режимі реального часу можна безпечно знизити цільовий рівень ГК, що поліпшує довгостроковий прогноз у дітей з діабетом (див. Консенсус керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018: Технології, які застосовуються в лікуванні діабету DOI: 10.1111/ pedi.12731).

До інших глікемічних показників, які можна отримати при застосуванні CGM, належать відсоток часу в межах різних цільових діапазонів глікемії, середній рівень глюкози, визначення гіпоглікемії та варіативність глікемії. Не виключено, що відсоток часу, проведеного у цільовому діапазоні глікемії, стане показником, який використовуватимуть для оцінки загального контролю глікемії. Варіативність вмісту глюкози також може призвести до збільшення ризику ускладнень незалежно від вмісту HbA1c [80–82]. Припускають, що коефіцієнт варіативності (стандартне відхилення значень ГК, поділене на середнє) може бути чутливішим показником, ніж екскурсія глюкози сама по собі, і що «стабільні» рівні глюкози можна визначити як такі, котрі мають коефіцієнти варіативності < 36 %, якщо значення більше, то рівень глюкози

«нестабільний» [81]. Запропоновані стандартизовані показники для аналізу цих даних, зокрема амбулаторний профіль глюкози, який показує дані у різні дні, накладені один на одний. Нині недостатньо доступних даних щодо того, як ці показники впливатимуть на довгострокові результати у хворих на діабет, особливо у дітей [81].

Досягнення в технологіях інсулінових pomp і CGM сприяли розробці pomp, які регулюють доставку інсуліну на основі рівня інтерстиціальної глюкози з використанням комп'ютеризованих алгоритмів. Це важливі кроки на шляху до «замкненої петлі» та розроблення системи штучної підшлункової залози. Такі пристрої знижують ризик тяжкої та помірної гіпоглікемії, особливо протягом ночі, і можуть зменшити тягар медичної допомоги та поліпшити контроль рівня глюкози [58, 83] (детальнішу інформацію див. у Консенсусі керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018: Технології, які застосовуються в лікуванні діабету. DOI: 10.1111/pedi.12731.

7. CGM З ПЕРІОДИЧНИМ СКАНУВАННЯМ

У багатьох випадках CGM може бути недоступний для використання дітьми. isCGM — ще один спосіб вимірювання глюкози, який успішно застосовують у дітей [84]. Сучасні системи забезпечують носіння сенсорів до 14 днів і не потребують калібрування користувачем.

isCGM подібний до CGM, але є більш простою та економічною технологією [81]. Сучасна доступна в продажі технологія isCGM має дві версії: персональний та професійний формат. Перший містить сенсор, прикріплений на задній частині плеча, та окремий пристрій зчитування із сенсорного екрану. Коли зчитувачем проводять над сенсором, датчик миттєво передає дані щодо рівня інтерстиціальної глюкози, зміни протягом останніх 15 хв і графік, який показує дані щодо вмісту глюкози за попередні 8 год. Однак якщо система не сканується понад 8 год, то будь-яка інформація, отримана понад 8 год, втрачається. Амбулаторний профіль глюкози за останніх 90 днів зберігається в зчитувачі та може легко завантажуватися. Якщо аналізувати в режимі реального часу або ретроспективно дані, котрі генеруються системою isCGM, то вони схожі на дані CGM у режимі реального часу. Основні відмінності полягають у тому, що isCGM не здійснює сигнальних сповіщень про високий або низький рівень глюкози, потребує або дозволяє калібрування і не контролює швидкості введення інсуліну при використанні з помпою.

Професійний формат використовує таку саму сенсорну технологію, що й персональна версія. Рівень інтерстиціальної глюкози реєструється кожні 15 хв протягом 14 днів, але дані не відображаються для користувача. Медичному працівникові

потрібно провести зчитувачем над сенсором, щоб отримати інформацію для завантаження. Професійний формат корисний як допомога для отримання розбіжностей у рівнях HbA1c та ГК і для ретроспективної оцінки глікемічного контролю.

Система має прийнятну точність порівняно з вимірюваннями капілярної ГК [85–88], тому рекомендовано застосування обох версій у понад 30 країнах світу [89]. Регуляторні органи визнали використання isCGM як допоміжного засобу для визначення дози інсуліну, за винятком таких ситуацій: швидкі зміни рівня глюкози, симптоми гіпоглікемії або якщо зчитувач показує низький рівень глюкози, симптоми не відповідають зчитаним показникам, перед керуванням автомобілем [90]. Отримані останнім часом дані свідчать про те, що використання isCGM може зменшити тривалість перебування у зоні гіпоглікемії у дорослих з добре контрольованим ЦД 1 типу [86].

8. ВЕДЕННЯ БАЗИ ДАНИХ

Загальноприйнятою практикою є використання щоденників моніторингу, журналів, електронних таблиць, «розумних» лічильників, програм або «хмарних» програм для запису показників контролю глікемії, доз інсуліну, кількості спожитих вуглеводів та коригування лікування. Ці дані особа з діабетом та її сім'я мають переглядати регулярно.

Книга записів або дані з електронного пристрою/хмари необхідні під час консультацій і мають містити час та дані щодо:

- рівня глюкози;
- споживання вуглеводів;
- дозування інсуліну;
- особливих подій, які впливають на контроль глікемії (наприклад, хвороби, фізичні навантаження, менструація, прийом алкоголю);
- епізодів гіпоглікемії, опису тяжкості та можливих змін у щоденному житті, котрі можуть пояснити причину гіпоглікемії;
- епізодів гіперглікемії, кетонурії/кетонемії.

Записи моніторингу глюкози слід використовувати не для оцінки, а як засіб для обговорення причин варіативності глікемії та стратегій для поліпшення глікемічного контролю.

Для успішного інтенсивного лікування діабету потрібен частий аналіз записів вдома для визначення характерного профілю глікемії.

9. ГЕМОГЛОБІН A1c

9.1. Глікований гемоглобін

Глюкоза незворотно приєднується до гемоглобіну під час циркуляції еритроцитів (із тривалістю життя близько 120 днів), утворюючи глікований гемоглобін (HbA1 або HbA1c).

• HbA1c відображує глікемію протягом попередніх 4–12 тиж, зважену до останніх 4 тиж. Однак останній тиждень не враховується, оскільки остання глікація є зворотною [91].

Аналіз вмісту HbA1c забезпечує об'єктивні дані щодо рівня глікемії протягом тривалого часу. Він різко змінив керування діабетом. Існує сильна кореляція між вмістом HbA1c та ГК і CGM [31, 33]. Міжнародна федерація клінічної хімії (IFCC) розробила еталонний метод, який точно вимірює глікований HbA1c [92, 93]. Референсна процедура вимірювання була визначена як bN1-дезоксифруктозил-гемоглобін, а рекомендовані одиниці вимірювання в системі SI – ммоль/моль [94]. IFCC, Американська діабетична асоціація, Європейська асоціація з вивчення діабету та Міжнародна діабетична федерація дійшли консенсусу щодо цього процесу стандартизації [94]. Калькулятор перерахунку між одиницями DCCT/NGSP % та одиницями IFCC/SI ммоль/моль можна знайти за посиланням <http://www.ngsp.org/conveill.asp>.

9.1.1. Обладнання та засоби

Обладнання для вимірювання HbA1c має бути доступним для всіх центрів, які забезпечують догляд за молодими особами з діабетом.

Кожна дитина має проходити як мінімум чотири вимірювання на рік (приблизно з інтервалом 3 міс) [95, 96].

Переважаючим методом є капілярний забір крові. Бажано, щоб результат аналізу HbA1c був доступним під час візиту до лікаря для внесення коректив у лікування на підставі рівня HbA1c та глюкози в крові.

Для дітей без діабету необхідно мати референтний діапазон.

Слід регулярно зіставляти контроль якості з національними стандартами та стандартами DCCT або IFCC. Рекомендовано, щоб наукові публікації містили HbA1c в одиницях як DCCT/NGSP, так і IFCC/SI.

9.1.2. Фруктозамін та інші гліковані продукти

Фруктозамін вимірює глікацію сироваткових білків, таких як альбумін, і відображує глікемію протягом попередніх 3–4 тиж, тому його використовують для оцінки коротших періодів контролю, ніж HbA1c. Фруктозамін або глікований альбумін можуть бути корисними для моніторингу контролю глюкози в осіб з аномальним часом життя еритроцитів. Нещодавно фруктозамін та інші гліковані продукти оцінювали як предиктори розвитку судинних ускладнень. У DCCT/Епідеміологія втручань і ускладнень діабету (EDIC) підвищені рівні глікованого альбуміну та HbA1c були однаково асоційовані з ретинопатією та нефропатією, асоціація посилювалася, якщо показники обох тестів були підвищеними. Лише підвищення вмісту HbA1c було тісно пов'язане з ризиком розвитку

серцево-судинних захворювань [97]. Дослідження ризику атеросклерозу в громадах (ARIC) за участю дорослих з діабетом 1 та 2 типу виявило, що підвищений рівень фруктозаміну та глікованого альбуміну асоціювався з мікросудинними ускладненнями з прогностичним значенням, що можна порівняти з HbA1c [98].

9.2. Цільові рівні HbA1c

Цільові значення для дітей, підлітків та молодих дорослих (віком <25 років) з ЦД 1 типу мають бути індивідуалізованими (див. табл. 1). Рівень 53 ммоль/моль (7,0 %) рекомендовано особам, які мають доступ до аналогів інсулінів, передових технологій введення інсуліну та здатні регулярно перевіряти рівень ГК та/або використовувати CGM. Вищий цільовий вміст HbA1c (< 58 ммоль/моль (7,5%)) рекомендовано для більшості осіб у таких ситуаціях: неможливість описати симптоми гіпоглікемії, порушення розпізнавання гіпоглікемії, тяжка гіпоглікемія в анамнезі, високий глікатор та середовище з обмеженими ресурсами.

Рівень HbA1c 53 ммоль/моль (7 %) обрано з метою уникнення хронічних мікросудинних і макросудинних ускладнень діабету, тяжкої гіпоглікемії та несприятливих змін центральної нервової системи, пов'язаних як з гіпоглікемією, так і з гіперглікемією. Докази DCCT доступні для підлітків, а рекомендації щодо дітей молодшого віку екстраполюються з цих даних і базуються на думці експертів. Важливо зазначити, що у когорті підлітків, що інтенсивно лікували у DCCT, досягли середнього рівня HbA1c 65 ммоль/моль (8,1 %), тоді як у відповідній когорті дорослих показник HbA1c становив 54 ммоль/моль (7,1 %) [1]. Особи, які розпочали участь у спостережному обсерваційному дослідженні (EDIC) як підлітки, протягом 30 років спостереження зберігали середній показник HbA1c від 62 до 66 ммоль/моль (7,8–8,2 %) незалежно від рандомізації в DCCT [99]. Цей цільовий рівень HbA1c прийнято за амбітну мету, адже визнається, що більшість дітей, підлітків та молодих дорослих нині не досягають її. Наприклад, у США, за даними узагальненого реєстру клінік T1D за 2015 р., лише 22–23 % дітей віком до 12 років та 17 % дітей віком 13–17 років із ЦД 1 типу, яких спостерігають ендокринологи, досягли рівня 58 ммоль/моль (< 7,5 %) [79]. Нещодавно отримані дані у Норвегії свідчать про пік рівня HbA1c 9,3 % (78 ммоль/моль) у дівчаток віком 17 років та 9,1 % (76 ммоль/моль) у юнаків віком 19 років [100]. Виявлені відмінності у середньому рівні HbA1c серед всіх вікових груп дітей у восьми країнах з високим рівнем доходу (від 59 ммоль/моль (7,6 %) у Швеції до 72 ммоль/моль (8,8 %) в Уельсі) та між центрами в межах країн показують, що добре профінансовані з оптимальним ресурсом системи охорони здоров'я можуть досягти кращих результатів [101].

Амбітні цілі є важливими, оскільки підлітки, орієнтовані на нижчі цілі, мають тенденцію до меншого вмісту HbA1c [102, 103]. Декілька реєстрів та окремих клінік повідомляють про зниження середнього рівня HbA1c з часом, наголошуючи на важливості контролю вмісту HbA1c, поліпшення якості допомоги та командного підходу для досягнення контролю рівня ГЛ [25, 104]. У дослідженні EDIC у когорті добре навчених дорослих, які мали доступ до новітніх технологій у лікуванні діабету і чий середній вік становив (45 ± 7) років, останній середній рівень HbA1c становив 62 ммоль/моль (7,8%) [99]. Частота гострих і хронічних ускладнень зменшується з поліпшенням якості допомоги [27, 105].

Серед усіх вікових груп підлітки нині найбільш віддалені від досягнення рівня HbA1c < 58 ммоль/моль (7,0%) [6, 79], що свідчить про субоптимальне лікування діабету, що часто супроводжується підвищеною незалежністю в лікуванні діабету в підлітковому віці, а також про наслідки психологічного та гормонального впливу підліткового віку. З огляду на результати досліджень DCCT/EDIC, що підвищений вміст HbA1c протягом 5–7 років, що є порівняним з тривалістю статевого дозрівання, може мати тривалі несприятливі наслідки [8, 10, 106, 107], особи, які забезпечують лікування, мають працювати над тим, щоб максимально поліпшити глікемічний контроль. Незважаючи на те, що нині доступні кращі інсуліни, моніторинг вмісту глюкози та пристрої для введення інсуліну порівняно з епохою DCCT, підлітки взагалі не можуть досягти нижчого рівня HbA1c, ніж середнє значення для підлітків DCCT без нових підходів до лікування. Іноді, особливо це стосується підлітків, потрібне «прагнення до нижчого», а не рух до рекомендованих цілей, щоб зменшити вигорання і втрату подальшого спостереження. Занадто амбітні цілі можуть призвести до зневіри та почуття невдачі та відчуження у багатьох підлітків. Досягнення балансу між зростаючою самостійністю підлітка, успішним переходом допомоги від батьків до дитини, підтримкою здорового психологічного світогляду (див. Психологічний догляд за дітьми та підлітками з діабетом 1 типу DOI: 10.1111/pedi.l2736) та підтриманням оптимального вмісту HbA1c є основною проблемою допомоги підліткам (див. Діабет у підлітковому віці DOI: 10.1111/pedi.l2702).

Бажана мета — вміст HbA1c < 53 ммоль/моль (7,0%) є найбільш доцільною у разі забезпечення необхідними ресурсами, коли доступні аналоги інсулінів, вдосконалені системи введення інсуліну та найсучасніші технології моніторингу глюкози. Рівень < 53 ммоль/моль (7,0%) може бути також прийнятним у дітей із значною залишковою функцією β -клітин, які, можливо, зможуть досягти вмісту HbA1c у діапазоні референсних значень для осіб без діабету. Такий стан може спостерігатися в перший рік після встановлення діагнозу (під

час фази часткової ремісії або «медового місяця») зазвичай між 1-м та 6-м місяцями після діагнозу.

Національний інститут здоров'я та досконалості допомоги (NICE) та Шведські національні настанови рекомендують нижчі цілі для дітей і підлітків із ЦД 1 типу [49, 108]. Однак ці настанови ґрунтуються на ймовірності розвитку ускладнень у дорослих і визнають, що у дітей «немає доказів» щодо зниження цього ризику [49]. Немає жодних доказів того, що ці нижчі цілі можна досягти безпечно, наскільки можна домогтися зниження ризику майбутніх ускладнень або що такі цілі не призводять до значного зниження якості життя та до посиленого стресу/дистресу. Крім того, досі точно невідомо, як рівень HbA1c 48 ммоль/л (6,5%) порівняно з вмістом < 53 ммоль/л (7,0%), особливо в препубертатний період, буде асоційований зі зниженням мікро- або макросудинної патології у подальшому житті, оскільки дані про взаємозв'язок між рівнем HbA1c у препубертатному віці та майбутніми судинними ускладненнями неоднозначні [109, 110].

Особливу увагу слід звернути на запобігання тяжкій гіпоглікемії. Хоча давніші дослідження вказують на підвищений ризик гіпоглікемії з нижчим вмістом HbA1c [1, 2, 11, 112], останніми роками це не відзначено частково завдяки збільшенню використання аналогів інсуліну та інсулінової помпи з/без CGM [21, 23, 24, 28, 79, 113, 114]. Оскільки тяжка гіпоглікемія частіше трапляється у пацієнтів із відсутністю розпізнавання гіпоглікемії, при виникненні відсутності розпізнавання гіпоглікемії цільові рівні глюкози мають бути підвищені [115]. Пристрої CGM, особливо у поєднанні з помпами, оснащеними функцією припинення введення інсуліну при низькому рівні глюкози, також можуть бути особливо корисними в осіб з відсутністю розпізнавання гіпоглікемії, оскільки такі пристрої спрацьовують, коли рівень глюкози нижче за визначений діапазон або спостерігається швидке зниження рівня глюкози, і тимчасово припиняють введення інсуліну [57, 58, 116]. Відсутність розпізнавання гіпоглікемії частіше спостерігається у тих, хто досягає нижчих показників ГЛ [117, 118].

Пріоритети в галузі охорони здоров'я та майбутні напрями

Пацієнти з ЦД 1 типу, їх родини, медичні працівники тощо (наприклад, страхові компанії) мають знати, що послідовне досягнення вмісту HbA1c, який відповідає або нижче за цільовий діапазон, без значних особистих та національних ресурсів охорони здоров'я та поза клінічними випробуваннями може бути дуже складним завданням. Виявлені відмінності у показниках HbA1c та інших показниках між різними центрами та країнами свідчать про необхідність проведення додаткової роботи з поліпшення якості (з розсліпленням

даних щодо центру та регіону) з урахуванням кращих практик медичної допомоги [119–121] (див. Консенсус керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018. Посібник з навчання діабету у дітей та підлітків).

У дитини мають бути індивідуально визначені цільові показники рівня ГЛ та глікемії, максимально наближені до норми, які не призводять до тяжкої гіпоглікемії, а також частой легкої чи помірної гіпоглікемії, та забезпечують якість життя на належному рівні. В міру вдосконалення

технологій, які застосовують у лікуванні діабету, особливо СГМ та автоматизованих систем введення інсуліну, рекомендовані цільові показники для контролю глікемії, ймовірно, будуть знижені згідно з новим балансом між перевагами і ризиками. ISPAD виступає за те, щоб вдосконалена технологія контролю діабету, яка дає змогу пацієнтам досягти нижчого рівня глікемії з меншим тягарем догляду та поліпшенням якості життя, була широко доступною дітям, підліткам та молодим дорослим із діабетом у світі.

ЛІТЕРАТУРА

- 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).— P. 977–986.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: diabetes control and complications trial // *J. Pediatr.*— 1994.— 125(2).— P. 177–188.
- Lachin J.M., Genuth S., Nathan D.M., Zinman B., Rutledge B.N. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial-revisited // *Diabetes.*— 2008.— 57(4).— P. 995–1001.
- Nathan D.M., Zinman B., Cleary P.A. et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005) // *Arch. Intern. Med.*— 2009.— 169(14).— P. 1307–1316.
- White N.H., Cleary P.A., Dahms W., Goldstein D., Malone J., Tamborlane W.V. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) // *J. Pediatr.*— 2001.— 139(6).— P. 804–812.
- Hofer S.E., Raile K., Fröhlich-Reiferer E. et al. Tracking of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes // *J. Pediatr.*— 2014.— 165(5).— P. 956–966.
- Samuelsson U., Steineck I., Gubbjornsdottir S. A high mean-HbA1c value 3–15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood—a pilot study using two nation-wide population based quality registries // *Pediatr. Diabetes.*— 2014.— 15(3).— P. 229–235.
- Donaghue K.C., Fung A.T., Hing S. et al. The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. Microvascular complications in early and late adolescence // *Diabetes Care.*— 1997.— 20(1).— P. 77–80.
- Genuth S.M., Backlund J.Y., Bayless M. et al. Effects of prior intensive versus conventional therapy and history of glycemia on cardiac function in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC // *Diabetes.*— 2013.— 62(10).— P. 3561–3569.
- Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) study // *JAMA.*— 2003.— 290(16).— P. 2159–2167.
- Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group, Gubitosi-Klug R.A., Sun W. et al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on patient-reported visual function outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort // *JAMA Ophthalmol.*— 2016.— 134(2).— P. 137–145.
- Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard T.J., Nathan D.M. et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality // *JAMA.*— 2015.— 313(1).— P. 45–53.
- Arbelaez A.M., Semenkovich K., Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain // *Pediatr. Diabetes.*— 2013.— 14(8).— P. 541–553.
- Barnea-Goraly N., Raman M., Mazaika P. et al. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2014.— 37(2).— P. 332–340.
- Broadley M.M., White M.J., Andrew B. A systematic review and meta-analysis of executive function performance in type 1 diabetes mellitus. *Psychosom Med.* 2017.— 79(6).— P. 684–696.
- Perantie D.C., Wu J., Koller J.M. et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2007.— 30(9).— P. 2331–2337.
- Ryan C.M., van Duinkerken E., Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes // *Am. Psychol.*— 2016.— 71(7).— P. 563–576.
- Foland-Ross L.C., Reiss A.L., Mazaika P.K. et al. Longitudinal assessment of hippocampus structure in children with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.*— 2018. <https://doi.org/10.1111/pedi.12683>.
- Aye T., Barnea-Goraly N., Ambler C. et al. White matter structural differences in young children with type 1 diabetes: a diffusion tensor imaging study // *Diabetes Care.*— 2012.— 35(11).— P. 2167–2173.
- Ryan C.M. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis // *Pediatr. Diabetes.*— 2006.— 7(5).— P. 289–297.
- Cooper M.N., O'Connell S.M., Davis E.A., Jones T.W. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes // *Diabetologia.*— 2013.— 56.— P. 2164–2170.
- Downie E., Craig M.E., Hing S., Cusumano J., Chan A.K., Donaghue K.C. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control // *Diabetes Care.*— 2011.— 34(11).— P. 2368–2373.
- Johnson S.R., Cooper M.N., Jones T.W., Davis E.A. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study // *Diabetologia.*— 2013.— 56.— P. 2392–2400.
- Ly T.T., Nicholas J.A., Retterath A., Lim E.M., Davis E.A., Jones T.W. Effect of sensor-augmented pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial // *JAMA.*— 2013.— 310.— P. 1240–1247.
- Bohn B., Karges B., Vogel C. et al. 20 years of pediatric benchmarking in Germany and Austria: age-dependent analysis of longitudinal follow-up in 63,967 children and adolescents with type 1 diabetes // *PLoS One.*— 2016.— 11(8).— P. e0160971.
- Haynes A., Hermann J.M., Miller K.M. et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases // *Pediatr. Diabetes.*— 2017.— 18(7).— P. 643–650.
- Karges B., Kapellen T., Wagner V.M. et al. for the DPV Initiative Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.*— 2017.— 18(1).— P. 51–58.
- Karges B., Rosenbauer J., Kapellen T. et al. Hemoglobin A1c levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012 // *PLoS Med.*— 2014.— 11(10):e1001742.
- Davis E.A., Soong S.A., Byrne G.C., Jones T.W. Acute hyperglycaemia impairs cognitive function in children with IDDM // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*— 1996.— 9(4).— P. 455–461.
- Martin D.D., Davis E.A., Jones T.W. Acute effects of hyperglycemia in children with type 1 diabetes mellitus: the patient's perspective // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*— 2006.— 19.— P. 927–936.
- Nathan D.M., Kuenen J., Borg R., Zheng H., Schoenfeld D., Heine R.J. Translating the A1C assay into estimated average glucose values // *Diabetes Care.*— 2008.— 31(8).— P. 1473–1478.

32. Bergenstal R.M., Gal R.L., Connor C.G. et al. for the T1D Exchange Racial Differences Study Group. Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin A1c levels // *Ann. Intern. Med.*— 2017.— 167(2).— P. 95–102.
33. Beck R.W., Connor C.G., Mullen D.M., Wesley D.M., Bergenstal R.M. The fallacy of average: how using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading // *Diabetes Care.*— 2017.— 40(8).— P. 994–999.
34. Herman W.H. Do race and ethnicity impact hemoglobin A1c independent of glycemia? // *J. Diabetes Sci. Technol.*— 2009.— 3(4).— P. 656–660.
35. Venkataraman K., Kao S.L., Thai A.C. et al. Ethnicity modifies the relation between fasting plasma glucose and HbA1c in Indians, Malays and Chinese // *Diabet Med.*— 2012.— 29(7).— P. 911–917.
36. Wilson D.M., Xing D., Beck R.W. et al. Hemoglobin A1c and mean glucose in patients with type 1 diabetes: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial // *Diabetes Care.*— 2011.— 34(3).— P. 540–544.
37. Wilson D.M., Xing D., Cheng J. et al. for the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group Persistence of individual variations in glycated hemoglobin: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial // *Diabetes Care.*— 2011.— 34(6).— P. 1315–1317.
38. Hempe J.M., Gomez R., McCarter R.J. Jr, Chalew S.A. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycemic control // *J. Diabetes Complicat.*— 2002.— 16(5).— P. 313–320.
39. Haller M.J., Stalvey M.S., Silverstein J.H. Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key // *J. Pediatr.*— 2004.— 144.— P. 660–661.
40. Miller K.M., Beck R.W., Bergenstal R.M. et al. for the T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D Exchange clinic registry participants // *Diabetes Care.*— 2013.— 36(7).— P. 2009–2014.
41. Redondo M.J., Connor C.G., Ruedy K.J. et al. for the Pediatric Diabetes Consortium. Pediatric diabetes consortium type 1 diabetes new onset (NeOn) study: factors associated with HbA1c levels one year after diagnosis // *Pediatr. Diabetes.*— 2014.— 15(4).— P. 294–302.
42. Ziegler R., Heidtmann B., Hilgard D. et al. for the DPV-Wiss-Initiative Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.*— 2011.— 12(1).— P. 11–17.
43. Tsalikian E., Kollman C., Tamborlane W.B. et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin // *Diabetes Care.*— 2006.— 29(10).— P. 2200–2204.
44. Bergenstal R., Pearson J., Cembrowski G.S., Bina D., Davidson J., List S. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy // *Diabetes Educ.*— 2000.— 26.— P. 981–989.
45. Schmid C., Haug C., Heinemann L., Freckmann G. System accuracy of blood glucose monitoring systems: impact of use by patients and ambient conditions // *Diabetes Technol. Ther.*— 2013.— 15(10).— P. 889–896.
46. FDA. Self-Monitoring Blood Glucose Test Systems for Over-the-Counter Use. 2014.— Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. <https://www.fda.gov/downloads/ucm380327.pdf>. Accessed August 18, 2018.
47. Roberts A.J., Taplin C.E. Exercise in youth with type 1 diabetes // *Curr. Pediatr. Rev.*— 2015.— 11(2).— P. 120–125.
48. Chiang J.L., Kirkman M.S., Laffel L.M., Peters A.L., Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association // *Diabetes Care.*— 2014.— 37(7).— P. 2034–2054.
49. Beckles Z.L., Edge J.A., Mugglestone M.A., Murphy M.S., Wales J.K. Guidelines Development Group. Diagnosis and management of diabetes in children and young people: summary of updated NICE guidance // *BMJ.*— 2016.— 352.— P. i139.
50. American Diabetes Association. 12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 // *Diabetes Care.*— 2018.— 41-(suppl 1):S126–S136.
51. Skinner T.C., Lange K.S., Hoey H. et al. The Hvidoere Study Group Targets and teamwork: understanding differences in pediatric diabetes centers treatment outcomes // *Pediatr. Diabetes.*— 2018.— 19(3).— P. 559–565.
52. Cameron F.J., de Beaufort C., Aanstoot H.J. et al. The Hvidoere International Study Group. Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: be dogmatic about outcome and flexible in approach // *Pediatr. Diabetes.*— 2013.— 14(7).— P. 473–480.
53. Phelan H., King B., Anderson D., Crock P., Lopez P., Smart C. Young children with type 1 diabetes can achieve glycemic targets without hypoglycemia: results of a novel intensive diabetes management program // *Pediatr. Diabetes.*— 2018.— 19(4).— P. 769–775.
54. Haviland N., Walsh J., Roberts R., Bailey T.S. Update on clinical utility of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes // *Curr. Diab. Rep.*— 2016.— 16(11).— P. 115.
55. Sparacino G., Zanderigo F., Corazza S., Maran A., Facchinetti A., Cobelli C. Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series // *IEEE Trans. Biomed. Eng.*— 2007.— 54.— P. 931–937.
56. Bailey T.S., Chang A., Christiansen M. Clinical accuracy of a continuous glucose monitoring system with an advanced algorithm // *J. Diabetes Sci. Technol.*— 2015.— 9(2).— P. 209–214.
57. Bergenstal R.M., Klonoff D.C., Garg S.K. et al. ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia // *N. Engl. J. Med.*— 2013.— 369(3).— P. 224–232.
58. Maahs D.M., Calhoun P., Buckingham B.A. et al. In Home Closed Loop Study Group. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2014.— 37.— P. 1885–1891.
59. Chase H.P., Kim L.M., Owen S.L. et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes // *Pediatrics.*— 2001.— 107(2).— P. 222–226.
60. Mastrototaro J.J., Cooper K.W., Soundararajan G., Sanders J.B., Shah R.V. Clinical experience with an integrated continuous glucose sensor/insulin pump platform: a feasibility study // *Adv. Ther.*— 2006.— 23(5).— P. 725–732.
61. Deiss D., Bolinder J., Riveline J.P. et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring // *Diabetes Care.*— 2006.— 29(12).— P. 2730–2732.
62. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane W.V., Beck R.W. et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— 359(14).— P. 1464–1476.
63. Ahn D., Pettus J., Edelman S. Unblinded C.G.M should replace blinded CGM in the clinical management of diabetes // *J. Diabetes Sci. Technol.*— 2016.— 10(3).— P. 793–798.
64. Garg S., Zisser H., Schwartz S. et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial // *Diabetes Care.*— 2006.— 29(1).— P. 44–50.
65. Gutierrez A. Dexcom G5 Mobile Continuous Glucose Monitoring System In. Letter ed. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/P120005S041a.pdf 2016.— P. 1-4. Accessed August 19, 2018.
66. Petrie J.R., Peters A.L., Bergenstal R.M., Holl R.W., Fleming G.A., Heinemann L. Improving the clinical value and utility of CGM systems: issues and recommendations: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group // *Diabetologia.*— 2017.— 60(12).— P. 2319–2328.
67. Steck A.K., Dong F., Taki I., Hoffman M., Klingensmith G.J., Rewers M.J. Early hyperglycemia detected by continuous glucose monitoring in children at risk for type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2014.— 37.— P. 2031–2033.
68. Borowiec M., Mysliwiec M., Fendler W. et al. Phenotype variability and neonatal diabetes in a large family with heterozygous mutation of the glucokinase gene // *Acta Diabetol.*— 2011.— 48(3).— P. 203–208.
69. Jefferies C., Solomon M., Perlman K., Sweezey N., Daneman D. Continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis // *J. Pediatr.*— 2005.— 147.— P. 396–398.
70. O'Riordan S.M., Hindmarsh P., Hill N.R. et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study // *Diabetes Care.*— 2009.— 32(6).— P. 1020–1022.
71. Iscoe K.E., Campbell J.E., Jamnik V., Perkins B.A., Riddell M.C. Efficacy of continuous real-time blood glucose monitoring during and after prolonged high-intensity cycling exercise: spinning with a continuous glucose monitoring system // *Diabetes Technol. Ther.*— 2006.— 8.— P. 627–635.
72. Mozdzan M., Ruxer J., Loba J., Siejka A., Markuszewski L. Safety of various methods of intense insulin therapy in hospital condition assessed by hypoglycemic episodes detected with the use of continuous glucose monitoring system // *Adv. Med. Sci.*— 2006.— 51.— P. 133–136.
73. Bergenstal R.M., Tamborlane W.V., Ahmann A. et al. STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— 363(4).— P. 311–320.
74. Perkins B.A., Halpern E.M., Orszag A. et al. Sensor-augmented pump and multiple daily injection therapy in the United States and Canada: post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Can J Diabetes.*— 2015.— 39(1).— P. 50–54.
75. Beck R.W., Buckingham B., Miller K. et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes // *Diabetes Care.*— 2009.— 32(11).— P. 1947–1953.
76. Weinzimer S., Xing D., Tansey M. et al. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy // *Pediatr. Diabetes.*— 2009.— 10(2).— P. 91–96.

77. Cemeroglu A.P., Stone R., Kleis L., Racine M.S., Pstellon D.C., Wood M.A. Use of a real-time continuous glucose monitoring system in children and young adults on insulin pump therapy: patients' and caregivers' perception of benefit // *Pediatr. Diabetes*. — 2010. — 11. — P. 182–187.
78. Tanenbaum M.L., Hanes S.J., Miller K.M., Naranjo D., Bensen R., Hood K.K. Diabetes device use in adults with type 1 diabetes: barriers to uptake and potential intervention targets // *Diabetes Care*. — 2017. — 40(2). — P. 181–187.
79. Miller K.M., Foster N.C., Beck R.W. et al. T1D Exchange Clinic Network. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry // *Diabetes Care*. — 2015. — 38(6). — P. 971–978.
80. Tylee T.S., Trence D.L. Glycemic variability: looking beyond the A1C // *Diabetes Spectr*. — 2012. — 25(3). — P. 149–153.
81. Danne T., Nimri R., Battelino T. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring // *Diabetes Care*. — 2017. — 40(12). — P. 1631–1640.
82. Lachin J.M., Bebu L., Bergenstal R.M. et al. DCCT/EDIC Research Group. 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). — P. 777–783.
83. Hovorka R. Closed-loop insulin delivery: from bench to clinical practice // *Nat. Rev. Endocrinol*. — 2011. — 7. — P. 385–395.
84. Edge J., Acerini C., Campbell F. et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes // *Arch. Dis. Child*. — 2017. — 102(6). — P. 543–549.
85. Bailey T., Bode B.W., Christiansen M.P., Klaff L.J., Alva S. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system // *Diabetes Technol. Ther*. — 2015. — 17(11). — P. 787–794.
86. Bolinder J., Antuna R., Geelhoed-Duijvestijn P., Kroger J., Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial // *Lancet*. — 2016. — 388(10057). — P. 2254–2263. Accessed August 19, 2018.
87. Heinemann L., Freckmann G. CGM versus FGM; or, continuous glucose monitoring is not flash glucose monitoring // *J. Diabetes Sci. Technol*. — 2015. — 9(5). — P. 947–950.
88. Hirsch I.B., Verderese C.A. Professional flash continuous glucose monitoring with ambulatory glucose profile reporting to supplement A1c: rationale and practical implementation // *Endocr. Pract*. — 2017. — 23(11). — P. 1333–1344.
89. FDA. FDA approves first continuous glucose monitoring system for adults not requiring blood sample calibration. FDA News Release 2017. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm577890.htm>. Accessed August 19, 2018.
90. National Institute for Health and Care Excellence. FreeStyle Libre for glucose monitoring. 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/mib110/resources/freestyle-libre-for-glucose-monitoring-pdf-2285963268047557>. Accessed July 9, 2018.
91. Tahara Y., Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level // *Diabetes Care*. — 1995. — 18(4). — P. 440–447.
92. Hoelzel W., Weykamp C., Jeppsson J.O. et al. IFCC Working Group on HbA1c Standardization. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem*. 2004. — 50(1). — P. 166–174.
93. Kobold U., Jeppsson J.O., Dullfer T., Finke A., Hoelzel W., Meidema K. Candidate reference methods for hemoglobin A1c based on peptide mapping. *Clin Chem*. 1997. — 43. — P. 1944–1951.
94. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation // *Diabetes Care*. — 2007. — 30(9). — P. 2399–2400.
95. Driskell O.J., Holland D., Waldron J.L. et al. Reduced testing frequency for glycated hemoglobin, HbA1c, is associated with deteriorating diabetes control // *Diabetes Care*. — 2014. — 37(10). — P. 2731–2737.
96. Schwandt A., Best F., Biester T. et al. Both the frequency of HbA1c testing and the frequency of self-monitoring of blood glucose predict metabolic control: A multicentre analysis of 15 199 adult type 1 diabetes patients from Germany and Austria. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017. — 33(7):e2908.
97. Nathan D.M., McGee P., Steffes M.W., Lachin J.M., for the DCCT/EDIC Research Group. Relationship of glycated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study // *Diabetes*. — 2014. — 63(1). — P. 282–290.
98. Selvin E., Rawlings A.M., Grams M. et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014. — 2(4). — P. 279–288.
99. Gubitosi-Klug R.A. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: summary and future directions // *Diabetes Care*. — 2014. — 37. — P. 44–49.
100. Carlsen S., Skriverhaug T., Thue G. et al. Glycemic control and complications in patients with type 1 diabetes — a registry-based longitudinal study of adolescents and young adults // *Pediatr. Diabetes*. — 2017. — 18(3). — P. 188–195.
101. Charalampopoulos D., Hermann J.M., Svensson J. et al. Exploring variation in glycemic control across and within eight high-income countries: a cross-sectional analysis of 64,666 children and adolescents with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2018. — 41(6). — P. 1180–1187.
102. Clements S.A., Anger M.D., Bishop F.K. et al. Lower A1c among adolescents with lower perceived A1c goal: a cross-sectional survey. *Int J. Pediatr. Endocrinol*. 2013. — 2013(1). — P. 17.
103. Swift P.G., Skinner T.C., de Beaufort C.E. et al. Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Target setting in intensive insulin management is associated with metabolic control: the Hvidoere childhood diabetes study group Centre differences study 2005 // *Pediatr. Diabetes*. — 2010. — 11(4). — P. 271–278.
104. Hanberger L., Samuelsson U., Bertero C., Ludvigsson J. The influence of structure, process, and policy on HbA (1c) levels in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012. — 96(3). — P. 331–338.
105. National Paediatric Diabetes Audit Royal College of Paediatrics and Child Health. National Paediatric Diabetes Audit 2015–16 Report 1: Care Processes and Outcomes. 2017. — Monograph. https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/NPDA_2015-16_audit_report.pdf. Accessed August 19, 2018.
106. Mohsin F., Craig M.E., Cusumano J. et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002 // *Diabetes Care*. — 2005. — 28(8). — P. 1974–1980.
107. DiLiberti J.H., Lorenz R.A. Long-term trends in childhood diabetes mortality: 1968–1998 // *Diabetes Care*. — 2001. — 24. — P. 1348–1352.
108. Swedish National Guidelines on Pediatric Diabetes 2017. http://endodiab.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/9/2015/03/VP_2016_Kap8-Uppf-Glucoskontroll.pdf. Accessed August 19, 2018.
109. Forga L., Goni M.J., Ibanez B., Cambra K., Garcia-Mouriz M., Iriarte A. Influence of age at diagnosis and time-dependent risk factors on the development of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes // *J. Diabetes Res*. — 2016. — 2016. — P. 9898309.
110. Porta M., Schellino F., Montanaro M. et al. Prevalence of retinopathy in patients with type 1 diabetes diagnosed before and after puberty // *Acta Diabetol*. — 2014. — 51(6). — P. 1049–1054.
111. Chase H.P., Lockspeiser T., Peery B. et al. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2001. — 24(3). — P. 430–434.
112. Davis E.A., Keating B., Byrne G.C., Russell M., Jones T.W. Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus // *Arch. Dis. Child*. — 1998. — 78(2). — P. 111–115.
113. Cengiz E., Xing D., Wong J.C. et al. for the T1D Exchange Clinic Network. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D exchange clinic registry // *Pediatr. Diabetes*. — 2013. — 14(6). — P. 447–454.
114. De Beaufort C.E., Swift P.G., Skinner C.T. et al. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome? The Hvidoere study group on childhood diabetes // *Diabetes Care*. — 2007. — 30(9). — P. 2245–2250.
115. Fanelli C.G., Epiñano L., Rambotti A.M. et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM // *Diabetes*. — 1993. — 42(11). — P. 1683–1689.
116. Phillip M., Battelino T., Atlas E. et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp // *N. Engl. J. Med*. — 2013. — 368(9). — P. 824–833.
117. Cranston I., Lomas J., Maran A., Macdonald I., Amiel S.A. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes // *Lancet*. — 1994. — 344(8918). — P. 283–287.
118. Simonson D.C., Tamborlane W.V., DeFronzo R.A., Sherwin R.S. Intensive insulin therapy reduces counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes // *Ann. Intern. Med*. — 1985. — 103. — P. 184–190.
119. Corathers S.D., Schoettker P.J., Clements M.A. et al. Health-system-based interventions to improve care in pediatric and adolescent type 1 diabetes // *Curr. Diab. Rep*. — 2015. — 15(11). — P. 91.
120. Hanberger L., Samuelsson U., Holl R.W. et al. Type 1 diabetes during adolescence: international comparison between Germany, Austria, and Sweden // *Pediatr. Diabetes*. — 2017.
121. Maahs D.M., Hermann J.M., DuBose S.N. et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D exchange and German/Austrian DPV registries // *Diabetologia*. — 2014. — 57(8). — P. 1578–1585.