

Показатели гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа, получающих терапию отечественным биосимиляром быстродействующего инсулина аспарт методом постоянной подкожной инфузии

В.В. Платонов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0923-6223>, v_platonov@mail.ru

Т.А. Дубинина¹, tatianadubinina@mail.ru

Е.М. Патракеева², <https://orcid.org/0000-0003-0903-6395>

А.А. Тарайкович¹, 79112108614@yandex.ru

¹ Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 8

² Клиника Фомина; 191014, Россия, Санкт-Петербург, Басков переулок, д. 2 стр. 1

Резюме

Введение. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) – хроническое аутоиммунное заболевание, требующее постоянной инсулинотерапии под регулярным, непрерывным контролем показателей гликемии. Использование при помповой инсулинотерапии отечественных биосимиляров инсулинов в настоящее время недостаточно освещено в литературе.

Цель. Оценить показатели гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа, получающих терапию отечественным биосимиляром быстродействующего инсулина аспарт методом постоянной подкожной инфузии.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование по данным амбулаторных карт проводилось на базе СПбГБУЗ ДГМКЦ ВМТ имени К.А. Раухфуса. Оценены данные 55 детей с сахарным диабетом 1-го типа в возрасте от 6 до 17 лет. Инсулинотерапия проводилась отечественным биосимиляром инсулина аспарт системами постоянной подкожной инфузии. Контроль показателей гликемии осуществлялся системами непрерывного и флеш-мониторирования гликемии. Оценивалось время в целевом диапазоне (TIR), время выше целевого диапазона (TAR), время ниже целевого диапазона (TBR) и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), коэффициент вариации (CV) исходно и через 3 и 6 мес. наблюдения. Частота рутинных визитов в центр составляла 1 раз в месяц.

Результаты. Через 3 и 6 мес. отмечалось статистически достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей гликемического контроля – снижение уровня HbA1c с $8,0 \pm 1,8\%$ до $7,1 \pm 1,2\%$ и $6,8 \pm 0,6\%$; увеличение TIR с $60,4 \pm 20,6\%$ до $71,5 \pm 13,0\%$ и $75,9 \pm 9,4\%$; снижение TAR с $31,1 \pm 22,1\%$ до $23,0 \pm 12,8\%$ и $20,3 \pm 9,3\%$; уменьшение TBR с $9,1 \pm 8,2\%$ до $5,8 \pm 4,3\%$ и $4,1 \pm 1,8\%$; снижение CV с $40,0 \pm 9,1\%$ до $33,7 \pm 6,7\%$ и $32,5 \pm 5,6\%$.

Обсуждение. Применение отечественного биосимиляра инсулина аспарт в инсулиновых помпах сопровождается достоверным улучшением показателей гликемического контроля у детей и подростков с СД1. Динамическое наблюдение в совокупности с терапевтическим обучением способствуют сохранению достигнутых параметров на высоком уровне.

Выводы. Терапия отечественным биосимиляром быстродействующего инсулина аспарт методом постоянной подкожной инфузии позволяет достигать целевых показателей гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин аспарт, дети, помповая терапия, биосимиляр, время в целевом диапазоне, вариабельность гликемии

Для цитирования: Платонов ВВ, Дубинина ТА, Патракеева ЕМ, Тарайкович АА. Показатели гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа, получающих терапию отечественным биосимиляром быстродействующего инсулина аспарт методом постоянной подкожной инфузии. *Медицинский совет.* 2023;17(17):115–122. <https://doi.org/10.21518/ms2023-329>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glycemic control parameters in children with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart domestic biosimilar by continuous subcutaneous infusion

Vadim V. Platonov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0923-6223>, v_platonov@mail.ru

Tatiana A. Dubinina¹, tatianadubinina@mail.ru

Evgenya M. Patrakeeva², <https://orcid.org/0000-0003-0903-6395>

Anna A. Taraikevich¹, 79112108614@yandex.ru

¹ St Petersburg Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies named after K.A. Rauhufus; 8, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia

² Fomin Clinic; 2, Bldg. 1, Baskov Lane, St Petersburg, 191014, Russia

Abstract

Introduction. Type 1 diabetes (T1D) is a chronic autoimmune disease requiring constant insulin therapy under regular continuous monitoring of glycemic parameters. The use of domestic insulin bioanalogs in CSII therapy is currently not sufficiently covered in the literature.

Aim. To evaluate glycemic control parameters in children with T1D treated with the domestic fast-acting insulin aspart biosimilar by CSII.

Materials and methods. Retrospective study was carried out on the basis of K.A. Rauhufus center St. Petersburg State Medical and Biomedical Center VMT. Fifty-five children with T1D aged 6 to 17 years (mean age 12 ± 4) were examined, including 29 boys (52.7%, mean age 11 ± 3 years) and 26 girls (47.3%, mean age 13 ± 4 years). Insulin therapy was carried out by systems of CSII. Glycemic parameters were monitored by continuous and flash glycemic monitoring systems. The center visits frequency was once a month.

Results. During dynamic follow-up after 3 and 6 months, children showed statistically significant ($p < 0.05$) improvement in glycemic control parameters—decrease in HbA1c level from $8.0 \pm 1.8\%$ to $7.1 \pm 1.2\%$ and $6.8 \pm 0.6\%$, increase in TIR from $60.4 \pm 20.6\%$ to $71.5 \pm 13.0\%$ and $75.9 \pm 9.4\%$, decrease in TAR from $31.1 \pm 22.1\%$ to $23.0 \pm 12.8\%$ and $20.3 \pm 9.3\%$, decrease in TBR from $9.1 \pm 8.2\%$ to $5.8 \pm 4.3\%$ and $4.1 \pm 1.8\%$, and decrease in CV from $40.0 \pm 9.1\%$ to $33.7 \pm 6.7\%$ and $32.5 \pm 5.6\%$.

Discussion. The use of domestic biosimilar insulin aspart in insulin pumps is associated with significant improvement in glycemic control in children and adolescents with T1D. Dynamic observation together with therapeutic education contribute to the maintenance of the achieved parameters at a high level.

Conclusions. Therapy with the domestic fast-acting insulin aspart biosimilar by CSII allows achieving target glycemic control in children with T1D.

Keywords: diabetes mellitus, type 1 diabetes, insulin aspart, children, pump therapy, biosimilar, time in target range, glycemic variability

For citation: Platonov VV, Dubinina TA, Patrakeeva EM, Taraikovich AA. Glycemic control parameters in children with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart domestic biosimilar by continuous subcutaneous infusion. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(17):115–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-329>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа – хроническое аутоиммунное заболевание, требующее постоянной инсулинотерапии под регулярным, непрерывным контролем показателей гликемии с целью снижения рисков развития и прогрессирования специфических осложнений [1].

Единственным методом лечения, являющимся доступным, эффективным и безопасным, в настоящее время считается инсулинотерапия, которая проводится либо в режиме многократных ежедневных инъекций (МЕИ), либо методом постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ).

ППИИ – это гигантский прорыв в лечении СД1. Это метод, наиболее приближенный к нормальной физиологической работе поджелудочной железы, при котором инсулин подается двумя различными способами: постоянно вводится небольшое количество инсулина в качестве «фоновый» для поддержания базальной скорости метаболизма и болюсные дозы, когда это необходимо для метаболизма энергии, поступившей с пищей [2]. Помповая инсулинотерапия помогает достигать удовлетворительных показателей гликемического контроля у детей с СД1. В первую очередь это снижение уровня гликированного гемоглобина. Так, исследование A.L. Brorsson et al. показало, что применение ППИИ привело к улучшению уровня HbA1c в течение 1 года и уменьшило число тяжелых гипогликемических событий [3].

ППИИ связана с лучшим гликемическим контролем и лучшим эффектом для развития роста детей. Применение ППИИ не влияет на сроки и темпы полового развития, однако в значительной мере снижает риски развития долгосрочных осложнений [4].

ППИИ предоставляет возможность более гибкого управления базальной скоростью и возможностью титрации дозы инсулина с маленьким шагом. Шаг, с которым современные помпы позволяют вводить инсулин, составляет 0,025–0,1 единицы. Возможность титровать дозы инсулина с шагом менее 0,5 единицы важна особенно в раннем детском возрасте при условии наличия высокой чувствительности к низким дозам инсулина и невозможности купирования гипергликемии без увеличения рисков развития гипогликемических состояний [5].

Показания к помповой терапии немногочисленны. Помимо самого детского возраста, к ним относятся недостижение целевых показателей гликемического контроля, высокая вариабельность показателей гликемии, феномен «утренней зари», а также наличие в анамнезе данных за тяжелые гипогликемии.

Преимущества ППИИ в настоящее время не вызывают сомнений у специалистов здравоохранения. Это и снижение количества проколов кожи, значимая точность расчетов, а также снижение суточной дозы инсулина по сравнению с дозами при терапии в режиме МЕИ. Сахароснижающий эффект ППИИ более предсказуем в связи с тем, что в инсулиновых помпах используются

только генно-инженерные аналоги инсулина ультракороткого действия (редко – простые человеческие инсулины) [2, 5].

Результаты исследований, в которых сравнивалась фармакокинетика двух аналогов инсулина – лиспро и аспарт показывают их схожую эффективность. В исследовании С.А. Hedman использовался слепой перекрестный метод с участием пациентов с диабетом 1-го типа и 5-10-минутным забором крови в течение первого часа после инъекции. После подкожного введения 10 единиц любого из аналогов профили плазмы были похожи друг на друга, но лиспро несколько быстрее всасывался, достигал пика и снижался незначительно быстрее [6]. В исследовании J. Plank была показана полная эквивалентность лиспро и аспарта по фармакокинетическим профилям и эффективности контроля постпрандиальных колебаний глюкозы [7]. Более поздние работы показали схожую клиническую эффективность и безопасность использования этих инсулинов при проведении ППИИ у пациентов с СД1, в т. ч. и у детей [8]. После 16 нед. лечения инсулин аспарт не уступал инсулину лиспро по изменению уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем (аспарт – $-0,15 \pm 0,05\%$; лиспро – $-0,05 \pm 0,07\%$ [95% ДИ разницы $-0,27$ до $0,07$]; $-0,15 \pm 0,05\%$; лиспро, $-0,05 \pm 0,07\%$]; $P = 0,241$). Существенных различий между группами лечения по уровню глюкозы в плазме крови, гипергликемии и частоте эпизодов гипогликемии не наблюдалось. На 16-й нед. 59,7% пациентов в группе аспарт и 43,8% в группе лиспро достигли возрастных показателей A1C, установленных Американской диабетической ассоциацией на момент проведения исследования в 2007 г. ($<8,5\%$ для пациентов в возрасте до 6 лет; $<8\%$ для пациентов в возрасте 6–18 лет) ($P = 0,040$, с поправкой на исходный уровень).

Все быстродействующие аналоги инсулина имеют фармакокинетический профиль, более близкий к эндогенному инсулину по сравнению с обычным человеческим инсулином, и, как правило, вызывают меньшую гипогликемию. Скорость всасывания и клиническая эффективность с точки зрения гликемического контроля у этих инсулинов схожи между собой [9]. Хотя в некоторых исследованиях глупизин показал более быстрое начало действия по сравнению с аспарт и лиспро, это преимущество сохранялось не более 1 ч, после чего результаты были одинаковыми для глупизина и аспарта или лиспро. Каждый новый препарат инсулина создается путем незначительных аминокислотных замен в молекуле обычного человеческого инсулина и добавления стабилизатора для предотвращения фибрилляции. Однако ряд химических и ковалентных изменений, затрагивающих первичную структуру препарата инсулина, может привести к его распаду в процессе хранения и использования, что снижает эффективность молекулы инсулина в инсулиновой помпе [10]. Может появляться нерастворимый осадок, что повышает риски окклюзии канюль и снижает совместимость препарата с помпой [11]. Аспарт продемонстрировал наибольшую химическую и физическую стабильность в инсулиновой помпе, а также наименьшие показатели общей окклюзии

по сравнению с лиспро и глупизин (аспарт – 9,2%, лиспро – 15,7%, глупизин – 40,9%; $P < 0,01$) [12].

В течение последних лет отмечается увеличение числа пациентов с СД1, получающих терапию отечественными биосимилярами инсулинов, в то время как работ, описывающих безопасность и эффективность применения данных препаратов, в настоящее время недостаточно. Биосимилар инсулина является биоэквивалентным, если доказана его сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований. Ни в Российской Федерации, ни в Европейском союзе, ни в США клинические исследования биосимиляров у детей не проводятся. Такой подход к исследованиям биосимиляров инсулина закреплён в международных руководствах Европейского медицинского агентства (ЕМЕА, Европейский союз)¹ и Комиссии по контролю за качеством пищевых и лекарственных средств (FDA, США) [13]. В отношении подходов к оценке биоэквивалентности биоподобных препаратов российское законодательство полностью синхронизировано с международными стандартами [14].

Исследования зарубежных биосимиляров инсулина аспарт показывают их высокое сродство по химико-физическим свойствам с оригинальными препаратами даже в экстремальных условиях. Физико-химическая стабильность препарата SAR341402 для применения в ППИИ была оценена в нескольких экспериментах *in vitro* [15]. Препараты инсулина аспарт (SAR341402, NovoLog, NovoRapid) заливались в резервуары помп и прокачивались через инсулиновые помпы Medtronic (MiniMedTM 530G-Model 751, Medtronic, Northridge, CA) и соответствующие инфузионные наборы в условиях моделируемого стресса, включающего повышенную температуру и механическое перемешивание на постоянно вибрирующей платформе, до 13 дней. Образцы, прокачанные через инфузионные наборы и оставшиеся в резервуарах (непрокачанные), были проанализированы с помощью подходящих аналитических методов. Все продукты показали стабильное содержание инсулина аспарт и отсутствие нежелательных примесей.

Российское исследование продемонстрировало стабильность отечественных биосимиляров инсулинов лиспро и аспарт по таким показателям, как химический состав, содержание примесей, показатель pH, а также точность дозирования и отсутствие окклюзий в системах инсулиновых помп в течение 72 ч [16]. Имеющаяся доказательная база позволила использовать отечественные биосимиляры инсулинов лиспро и аспарт в инсулиновых помпах у пациентов различных возрастных групп.

Цель исследования – оценить показатели гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1-го типа, получающих терапию отечественным биосимиларом быстродействующего инсулина аспарт методом постоянной подкожной инфузии.

¹ European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues 26 February 2015 EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1 Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное описательное исследование проводилось по данным амбулаторных карт пациентов, наблюдающихся в СПбГБУЗ ДГМКЦ ВМТ имени К.А. Раухфуса. Критерии включения в исследование: сахарный диабет 1 типа, стаж заболевания более 1 года, инсулинотерапия отечественным биосимиляром инсулина аспарт в режиме ППИИ, использование для контроля гликемии системы непрерывного мониторинрования гликемии (НМГ) или флеш-мониторирования гликемии (ФМГ), возраст от 4 до 18 лет. Критерии исключения: нарушения функции печени, почек, надпочечниковая недостаточность, целиакия, нарушение функции щитовидной железы, наличие анемии, эпизода диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии в течение последнего года. В анализ были отобраны данные 55 детей с СД1 в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст 13 ± 4 года), из них 29 мальчиков (52,7%, средний возраст 13 ± 3 года) и 26 девочек (47,3%, средний возраст 13 ± 4 года), из них детей в возрасте 4–6 лет – 5 человек (9,1%), 7–10 лет – 19 человек (34,5%), с 11 до 15 лет – 16 (29,1%), и в возрасте 16–17 лет – 15 подростков (27,3%). Длительность заболевания составляла $3,0 \pm 1,2$ года у мальчиков и $3,3 \pm 1,3$ года у девочек. Инсулинотерапия проводилась классическими системами постоянной подкожной инфузии и системами постоянной подкожной инфузии с применением различных алгоритмов автоматического изменения базальной скорости. Контроль показателей гликемии осуществлялся системами непрерывного и флеш-мониторирования гликемии. Оценивались гендерные различия в показателях: время в целевом диапазоне (TIR), время выше целевого диапазона (TAR), время ниже целевого диапазона (TBR) и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), коэффициент вариации (CV) исходно и через 3 и 6 мес. наблюдения. Частота рутинных визитов в центр составляла 1 раз в месяц. Во время визитов проводилось индивидуальное терапевтическое обучение в школе диабета.

Уровень HbA1c оценивался иммунохимическим методом. Параметры TIR, TAR и TBR, CV рассчитывались автоматически и оценивались согласно Международному консенсусу по использованию систем непрерывного мониторинрования гликемии и времени в целевом диапазоне по отчетам стандартного амбулаторного профиля глюкозы (АПП).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

● **Таблица.** Исходные показатели гликемического контроля

● **Table.** Baseline glyceemic control

| Пол | n (%) | Возраст, лет | TIR M \pm SD (%) | TAR M \pm SD (%) | TBR M \pm SD (%) | HbA1c M \pm SD (%) | CV M \pm SD (%) |
|---------|------------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|-------------------|
| Мужской | 29 (52,7%) | 13 ± 3 | $60,9 \pm 19,5$ | $29,5 \pm 20,8$ | $9,9 \pm 8,6$ | $8,0 \pm 1,8$ | $40,0 \pm 10,3$ |
| Женский | 26 (47,3%) | 13 ± 4 | $59,9 \pm 22,1$ | $32,8 \pm 23,7$ | $8,2 \pm 7,7$ | $7,9 \pm 1,8$ | $39,9 \pm 7,9$ |

p < 0,05.

Примечание. СДИ – суточная доза инсулина, TIR – время в целевом диапазоне, TAR – время выше целевого диапазона, TBR – время ниже целевого диапазона, HbA1c – гликированный гемоглобин, CV – коэффициент вариации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

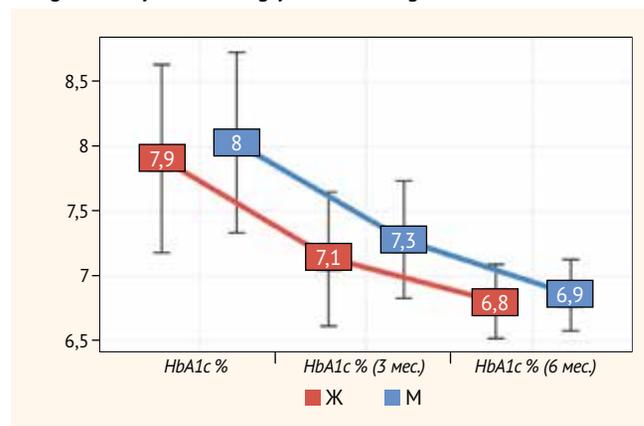
По результатам анализа данных отчетов НМГ и ФМГ дети имели следующие показатели гликемического контроля: HbA1c: у мальчиков – $8,0 \pm 1,8\%$, у девочек – $7,9 \pm 1,8\%$ (p > 0,05), TIR у мальчиков – $60,9 \pm 19,5\%$, TIR у девочек – $59,9 \pm 22,1\%$ (p > 0,05), TAR у мальчиков – $29,5 \pm 20,8\%$, TAR у девочек – $32,8 \pm 23,7\%$ (p > 0,05), TBR у мальчиков – $9,9 \pm 8,6\%$, TBR у девочек – $8,2 \pm 7,7\%$ (p > 0,05), CV у мальчиков – $40,0 \pm 10,3\%$, CV у девочек – $39,9 \pm 7,9\%$ (p > 0,05) (табл.).

В ходе динамического наблюдения через 3 и 6 мес. у детей отмечалось статистически достоверное (p < 0,05) улучшение показателей гликемического контроля: снижение уровня HbA1c до $7,1 \pm 1,2\%$ и $6,8 \pm 0,6\%$, увеличение TIR до $71,5 \pm 13,0\%$ и $75,9 \pm 9,4\%$, снижение TAR до $23,0 \pm 12,8\%$ и $20,3 \pm 9,3\%$, уменьшение TBR до $5,8 \pm 4,3\%$ и $4,1 \pm 1,8\%$, а также снижение CV до $33,7 \pm 6,7\%$ и $32,5 \pm 5,6\%$.

Отмечалось достоверное снижение уровня HbA1c у мальчиков – с $8,0 \pm 1,8\%$ до $7,3 \pm 1,2\%$ через 3 мес. и до $6,9 \pm 0,7\%$ – через 6 мес.; у девочек – с исходного $7,9 \pm 1,8\%$ до $7,1 \pm 1,3\%$ и $6,8 \pm 0,7\%$ через 3 и 6 мес. соответственно (рис. 1).

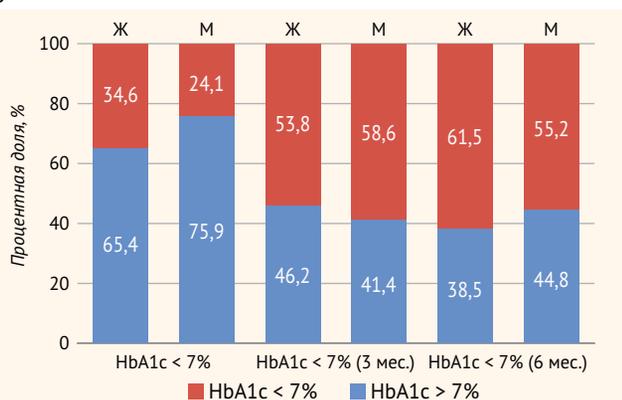
Через 3 мес. отмечалось достоверное увеличение количества пациентов, достигших целевого (менее 7%) уровня HbA1c: с $24,1\%$ до $58,6\%$ – среди мальчиков и с $34,6\%$ до $53,8\%$ – у девочек. Данный показатель оставался на высоком уровне в течение последующего наблюдения. Статистически достоверного изменения количества пациентов, имеющих уровень HbA1c < 7%, через 6 мес. не отмечалось (рис. 2).

● **Рисунок 1.** Динамика уровня гликированного гемоглобина
● **Figure 1.** Dynamics of glyated hemoglobin levels



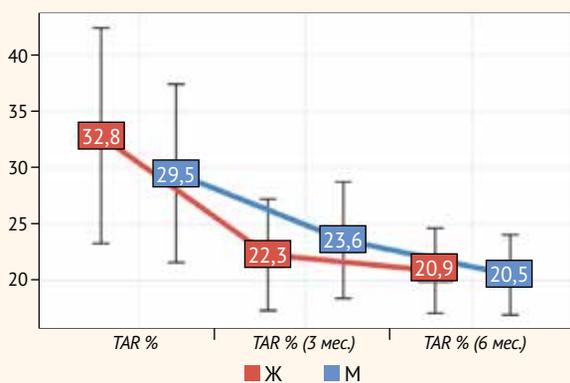
$P_{\text{HbA1c, \%} - \text{HbA1c, \% (3 мес.)}} < 0,001$ $P_{\text{HbA1c, \%} - \text{HbA1c, \% (6 мес.)}} < 0,001$ $P_{\text{HbA1c, \% (3 мес.)} - \text{HbA1c, \% (6 мес.)}} = 0,023$

- **Рисунок 2.** Количество пациентов, достигших уровня гликированного гемоглобина менее 7%
- **Figure 2.** Number of patients who achieved glycated hemoglobin levels under 7%



$P_{HbA1c < 7\% - HbA1c < 7\% (3 \text{ мес.})} < 0,005$ $P_{HbA1c < 7\% - HbA1c < 7\% (6 \text{ мес.})} < 0,005$
 $P_{HbA1c < 7\% (3 \text{ мес.}) - HbA1c < 7\% (6 \text{ мес.})} > 0,05$

- **Рисунок 4.** Динамика времени выше целевого диапазона
- **Figure 4.** Changes in time above the target therapeutic range



$Ж - P_{TAR, \% - TAR, \% (3 \text{ мес.})} = 0,002$ $P_{TAR, \% - TAR, \% (6 \text{ мес.})} = 0,003$ $P_{TAR, \% (3 \text{ мес.}) - TAR, \% (6 \text{ мес.})} > 0,05$
 $М - P_{TAR, \% - TAR, \% (3 \text{ мес.})} = 0,003$ $P_{TAR, \% - TAR, \% (6 \text{ мес.})} = 0,003$ $P_{TAR, \% (3 \text{ мес.}) - TAR, \% (6 \text{ мес.})} = 0,018$

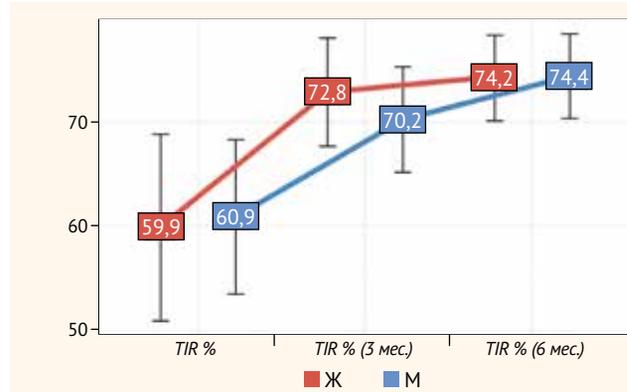
Время в целевом диапазоне у мальчиков достоверно увеличивалось в течение всего срока наблюдения и составило $60,9 \pm 19,5\%$ исходно и $70,2 \pm 13,3\%$ и $74,4 \pm 10,7\%$ через 3 и 6 мес. У девочек TIR достоверно стало больше через 3 мес. – $72,8 \pm 12,9\%$ (исходно $59,9 \pm 22,1\%$) и оставалось высоким, но без достоверных различий через 6 мес. – $74,2 \pm 10,2\%$ (рис. 3).

Динамика показателей TIR имела схожую тенденцию, т. е. отмечалось достоверное уменьшение суммарной длительности гипергликемий через 3 мес. наблюдений как у мальчиков, так и у девочек – TAR_М – $29,5 \pm 20,8\%$, TAR_М (3 мес.) – $23,6 \pm 13,6\%$; TAR_Ж – $32,8 \pm 23,7\%$, TAR_Ж (3 мес.) – $22,3 \pm 12,2\%$. При этом статистически достоверное снижение сохранялось до 6 мес. наблюдений у мальчиков, в то время как у девочек TIR через 6 мес. не отличался от TIR через 3 мес. (рис. 4).

Улучшение показателей гликемического контроля сопровождалось достоверным снижением времени в диапазоне выше $13,9$ ммоль/л как у мальчиков, так и у девочек в течение всего времени наблюдения (рис. 5).

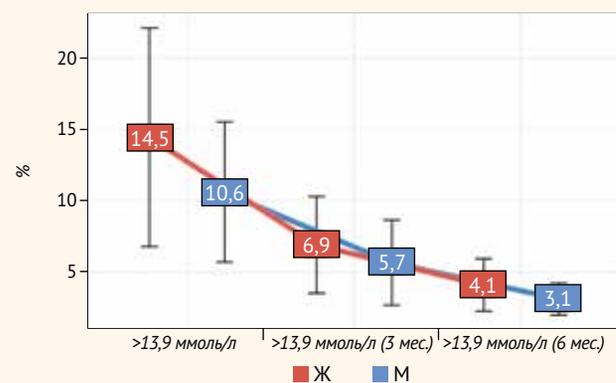
Время в гипогликемии значимо превышало рекомендованные целевые значения в начале исследования и составляло $9,9 \pm 8,6\%$ у мальчиков и $8,2 \pm 7,7\%$ – у девочек.

- **Рисунок 3.** Динамика времени в целевом диапазоне
- **Figure 3.** Changes in time within the target therapeutic range



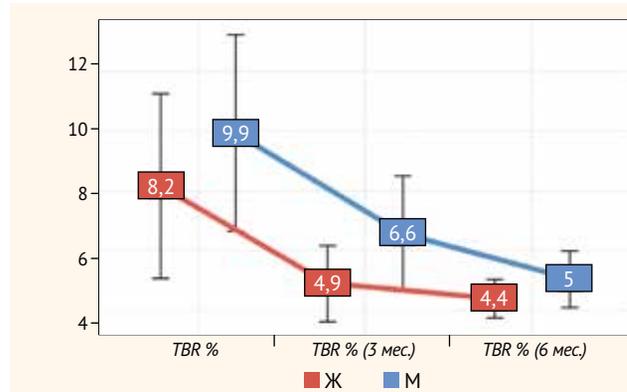
$Ж - P_{TIR, \% - TIR, \% (3 \text{ мес.})} < 0,001$ $P_{TIR, \% - TIR, \% (6 \text{ мес.})} < 0,001$ $P_{TIR, \% (3 \text{ мес.}) - TIR, \% (6 \text{ мес.})} > 0,05$
 $М - P_{TIR, \% - TIR, \% (3 \text{ мес.})} < 0,001$ $P_{TIR, \% - TIR, \% (6 \text{ мес.})} < 0,001$ $P_{TIR, \% (3 \text{ мес.}) - TIR, \% (6 \text{ мес.})} < 0,001$

- **Рисунок 5.** Динамика времени в диапазоне выше 13,9 ммоль/л
- **Figure 5.** Changes in time within the range above 13.9 mmol/l



$P_{> 13,9 \text{ ммоль/л} - > 13,9 \text{ ммоль/л} (3 \text{ мес.})} = 0,007$ $P_{> 13,9 \text{ ммоль/л} - > 13,9 \text{ ммоль/л} (6 \text{ мес.})} = 0,005$
 $P_{> 13,9 \text{ ммоль/л} (3 \text{ мес.}) - > 13,9 \text{ ммоль/л} (6 \text{ мес.})} = 0,007$

- **Рисунок 6.** Динамика времени ниже целевого диапазона
- **Figure 6.** Changes in time below the target therapeutic range



$Ж - P_{TBR, \% - TBR, \% (3 \text{ мес.})} = 0,022$ $P_{TBR, \% - TBR, \% (6 \text{ мес.})} = 0,030$ $P_{TBR, \% (3 \text{ мес.}) - TBR, \% (6 \text{ мес.})} > 0,05$
 $М - P_{TBR, \% - TBR, \% (3 \text{ мес.})} = 0,001$ $P_{TBR, \% - TBR, \% (6 \text{ мес.})} = 0,005$ $P_{TBR, \% (3 \text{ мес.}) - TBR, \% (6 \text{ мес.})} = 0,049$

Через 3 мес. TBR достоверно снизилось в обеих группах, при этом данное снижение отмечалось у мальчиков и через 6 мес. наблюдений, в то время как у девочек оставалось на схожем низком уровне (рис. 6).

Время в диапазоне клинически значимой гипогликемии (менее $3,0$ ммоль/л) через 3 мес. было достоверно

ниже исходного как у мальчиков, так и у девочек. Дальнейшего статистически значимого снижения не отмечалось (рис. 7).

Снижение вариабельности гликемии у мальчиков отмечалось на протяжении всего наблюдения с исходных $40,0 \pm 10,3\%$ до $34,4 \pm 7,4\%$ через 3 и $32,9 \pm 5,5\%$ через 6 мес. В группе девочек отмечалось схожее уменьшение коэффициента вариации в течение первых 3 мес. наблюдения с $39,9 \pm 7,9\%$ до $33,2 \pm 5,8\%$, которое сохранялось на стабильно низком уровне до 6 мес. (рис. 8).

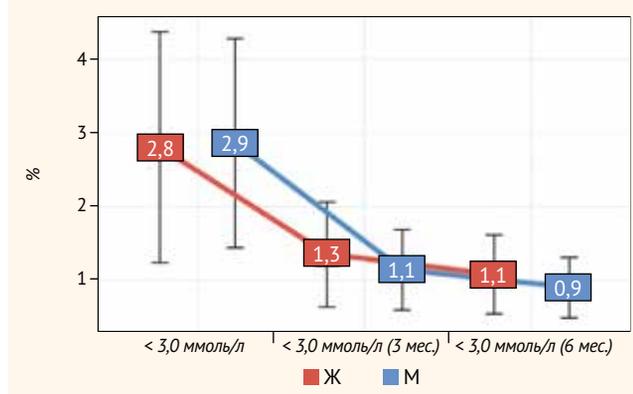
ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показывают, что применение отечественного биосимиляра инсулина аспарт в инсулиновых помпах сопровождается достоверным улучшением показателей гликемического контроля у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа.

В течение продолжительного времени основным критерием успешной компенсации СД1 считался целевой уровень гликированного гемоглобина. С недостижением целевых значений связывали риски развития

● **Рисунок 7.** Динамика времени в диапазоне менее 3,0 ммоль/л

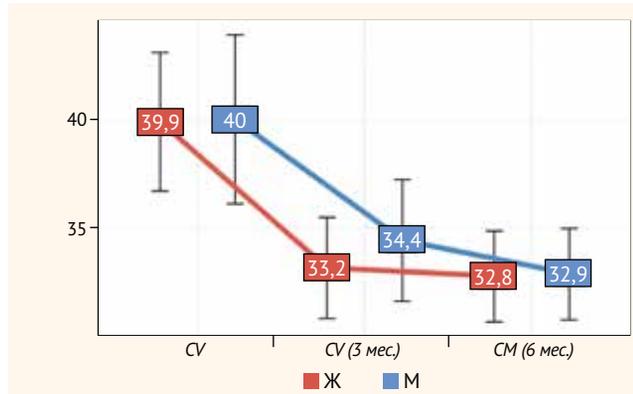
● **Figure 7.** Changes in time within the range below 3.0 mmol/l



Ж – $P < 3,0 \text{ ммоль/л} - < 3,0 \text{ ммоль/л (3 мес.)} = 0,018$ $P < 3,0 \text{ ммоль/л} - < 3,0 \text{ ммоль/л (6 мес.)} = 0,018$
 $P < 3,0 \text{ ммоль/л (3 мес.)} - < 3,0 \text{ ммоль/л (6 мес.)} > 0,05$
 М – $P < 3,0 \text{ ммоль/л} - < 3,0 \text{ ммоль/л (3 мес.)} = 0,004$ $P < 3,0 \text{ ммоль/л} - < 3,0 \text{ ммоль/л (6 мес.)} = 0,003$
 $P < 3,0 \text{ ммоль/л (3 мес.)} - < 3,0 \text{ ммоль/л (6 мес.)} > 0,05$

● **Рисунок 8.** Динамика коэффициента вариации

● **Figure 8.** Changes in coefficient of variation



Ж – $P_{CV - CV (3 \text{ мес.})} < 0,001$ $P_{CV - CV (6 \text{ мес.})} < 0,001$ $P_{CV (3 \text{ мес.}) - CV (6 \text{ мес.})} > 0,05$.
 М – $P_{CV - CV (3 \text{ мес.})} < 0,001$ $P_{CV - CV (6 \text{ мес.})} < 0,001$ $P_{CV (3 \text{ мес.}) - CV (6 \text{ мес.})} = 0,007$.

и прогрессирования специфических осложнений СД1 [17]. У детей, включенных в наше исследование, отмечалось стабильное, достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина в течение всего периода наблюдения. Литературные данные указывают, что в настоящее время менее 30% пациентов, вне зависимости от метода инсулинотерапии или частоты и средств самоконтроля, достигают рекомендованных целевых значений HbA1c [18–20]. К концу третьего месяца наблюдения доля пациентов, достигших целевых значений (менее 7,0%), превысила 50% и оставалась на этом высоком уровне в дальнейшем.

Время в целевом диапазоне – это количество времени, которое человек с СД1 проводит в целевом диапазоне уровня глюкозы в крови. Это важный показатель гликемического контроля, который используется для оценки эффективности плана лечения СД1 [21]. Целевой диапазон уровня глюкозы в крови может варьироваться в зависимости от таких факторов, как возраст, общее состояние здоровья и индивидуальные цели лечения. Целью является поддержание уровня глюкозы в крови в определенном диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л), чтобы свести к минимуму риск развития как краткосрочных, так и долгосрочных осложнений, связанных с диабетом [22].

Достижение и поддержание времени в пределах целевого диапазона крайне важно для людей с диабетом 1-го типа, поскольку позволяет снизить риски как гипогликемий [23].

В нашем исследовании мы наблюдали достоверное улучшение времени в целевом диапазоне как у мальчиков, так и у девочек в периоде всего наблюдения. Улучшение TIR сопровождалось достоверным уменьшением не только стандартных диапазонов TBR и TAR, но и значимым снижением времени в диапазоне клинически значимых – диапазоны 2-го уровня (менее 3,0 ммоль/л) гипогликемий (более 13,9 ммоль/л). Снижение времени в диапазонах 2-го уровня в значительной степени способствует снижению рисков развития тяжелых гипогликемий и диабетического кетоацидоза у детей, получающих терапию отечественным биосимиляром инсулина аспарт.

Другой параметр гликемического контроля, которому в последнее время уделяется все большее внимание, является интра- и междневная вариабельность гликемии. Вариабельность глюкозы – это термин, используемый для описания степени колебаний уровня глюкозы в крови в течение дня [24]. Она включает в себя как высокие, так и низкие значения уровня глюкозы в крови, а также частоту и величину этих колебаний. На вариабельность уровня глюкозы могут влиять различные факторы, включая диету, физическую активность, режим приема и тип лекарственных препаратов, уровень стресса и индивидуальные физиологические особенности.

Снижение вариабельности уровня глюкозы полезно по нескольким причинам. Во-первых, оно помогает предотвратить такие острые осложнения, как гипогликемия или диабетический кетоацидоз [25]. Кроме того,

снижение колебаний уровня глюкозы имеет долгосрочные преимущества в плане управления диабетом. Постоянно высокий уровень глюкозы в крови может способствовать развитию и прогрессированию хронических осложнений СД [17]. С другой стороны, частые эпизоды гипогликемии также могут иметь негативные последствия для общего состояния здоровья и качества жизни [26, 27].

За время наблюдения у пациентов отмечалось снижение variability гликемии в течение первых трех месяцев и сохранялось на достигнутом низком целевом уровне в течение длительного времени.

ВЫВОДЫ

Использование отечественного биосимиляра инсулина аспарт для лечения СД1 у детей методом ППИИ позволяет эффективно достигать целевых показателей гликемического контроля: снижения HbA1c, увеличения TIR, снижения TAR и TBR как 1-го, так и 2-го уровня, а также значимого снижения variability гликемии.



Поступила / Received 02.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2023

Принята в печать / Accepted 25.09.2023

Список литературы / References

- Gregory JW, Cameron FJ, Joshi K, Eiswirth M, Garrett C, Garvey K et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):857–871. <https://doi.org/10.1111/pedi.13408>.
- Zuberi Z, Sauli E, Cun L, Deng J, Li WJ, He XL, Li W. Insulin-delivery methods for children and adolescents with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820906016. <https://doi.org/10.1177/2042018820906016>.
- Brorsson AL, Viklund G, Örtqvist E, Lindholm Olin A. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(7):546–553. <https://doi.org/10.1111/pedi.12209>.
- Wang X, Zhao X, Chen D, Zhang M, Gu W. Comparison of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injections in Pediatric Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis and Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:608232. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.608232>.
- Шестакова МВ, Майоров АЮ, Филиппов ЮИ, Ибрагимова ЛИ, Пекарева ЕВ, Лаптев ДН, Глазунова АМ. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. ПРОЕКТ. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(6):44–77. <https://doi.org/10.14341/probl201561655-77>.
- Shestakova MV, Mayorov AYU, Filippov Yul, Ibragimova LI, Pekareva EV, Laptev DN, Glazunova AM. Russian national guidelines on insulin pump therapy and continuous glucose monitoring for diabetes mellitus patients. DRAFT. *Problemy Endokrinologii*. 2015;61(6):44–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201561655-77>.
- Hedman CA, Lindstrom T, Arnqvist HJ. Direct comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1120–1121. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.6.1120>.
- Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A, Semlitsch B, Sommer R et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2053–2057. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.11.2053>.
- Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, Laffel LM. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(2):210–215. <https://doi.org/10.2337/dc07-1378>.
- Cengiz E, Danne T, Ahmad T, Ayyavoo A, Beran D, Ehtisham S et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1277–1296. <https://doi.org/10.1111/pedi.13442>.
- Kesserwan S, Mulka A, Sharafieh R, Qiao Y, Wu R, Kreutzer DL, Klueh U. Advancing continuous subcutaneous insulin infusion in vivo: New insights into tissue challenges. *J Biomed Mater Res A*. 2021;109(7):1065–1079. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37097>.
- Das A, Shah M, Saraogi I. Molecular Aspects of Insulin Aggregation and Various Therapeutic Interventions. *ACS Bio Med Chem Au*. 2022;2(5):205–221. <https://doi.org/10.1021/acsbiochemau.1c00054>.
- Bode BW. Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-acting insulin analogues—aspart, lispro, and glulisine. *Endocr Pract*. 2011;17(2):271–280. <https://doi.org/10.4158/EP10260.RA>.
- Carter AW. FDA-approved biosimilar insulin: good enough for critical care, adulterated, or counterfeit? How can we tell? *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(5):1052–1054. <https://doi.org/10.1177/1932296814539275>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Петеркова ВА, Майоров АЮ, Галстян ГР, Видулова ОК. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):76–79. Режим доступа: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739/0?locale=en_US.
- Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, Mayorov AYU, Galstyan GR, Vikulova OK. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739/0?locale=en_US.
- Mohnicke M, Blecher A, Beichert K, Bidlingmaier B, Todt EJ, Dette C et al. In vitro Stability of Biosimilar Insulin Aspart SAR341402 in the Medtronic MiniMed Insulin Pumps. *J Pharm Sci*. 2023;112(4):963–973. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.12.006>.
- Саверская ЕН, Елтышева ТЭ, Карпов ДС, Коробкина МП, Заикин ПГ. Применение биосимиляров инсулиновых аналогов аспарт и лизпро в помпе. *PMЖ*. 2022;(1):9–14. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Primenenie_biosimilyarov_insulinovykh_analogov_aspart_ilizpro_vpompe.
- Saverskaya EN, Eltyshva TE, Karpov DS, Korobkina MP, Zaikin PG. Biosimilars of aspart and lispro analogues in the insulin pump. *RMJ*. 2022;(1):9–14. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Primenenie_biosimilyarov_insulinovykh_analogov_aspart_ilizpro_vpompe.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M et al. 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):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
- Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2035–2037. <https://doi.org/10.2337/dc12-1959>.
- Avramidis I, Asemidou A, Lalia AZ, Petridis N, Tourtouras E, Kalopitas G, Piliandis G. Lessons From a Diabetes Clinic: Achieving Glycemic Goals and Clinical Use of Antidiabetic Agents in Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Diabetes*. 2020;38(3):248–255. <https://doi.org/10.2337/cd19-0090>.
- Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S et al. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):449–492. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0384-6>.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>.
- O'Meara M, Mateus Acuña JC, Uribe A. Long-Term Benefits of an Integrated Continuous Glucose Monitoring and Insulin Pump System for Emergency Admissions, Hospitalization, and Metabolic Control in a Cohort of People With Diabetes: Retrospective Cohort Study. *JMIR Diabetes*. 2023;8:e46880. <https://doi.org/10.2196/46880>.
- Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R et al. Wireless Innovation for Seniors With Diabetes Mellitus (WISDM) Study Group Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(23):2397–2406. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6928>.
- Monnier L, Colette C, Owens D. Glucose variability and diabetes complications: Risk factor or biomarker? Can we disentangle the "Gordian Knot"? *Diabetes Metab*. 2021;47(3):101225. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101225>.
- Iceta S, Sohler L, Bégin C, Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Gagnon C. Impact of glycemic variability on cognitive impairment, disordered eating behaviors and self-management skills in patients with type 1 diabetes: study protocol for a cross-sectional online study, the Sugar Swing study. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):283. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01191-4>.
- Dłużniak-Gołąska K, Panczyk M, Szybowska A, Sińska B, Szostak-Węgierek D. Influence of two different methods of nutrition education on the quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus – a randomized study. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2020;71(2):197–206. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2020.0117>.
- Lizama Fuentes F, Ormeño Rojas S, Mourguiart Liberona F, Fuentes Cammell J, López-Alegria F. Impact on the quality of life of adolescents with diabetes mellitus type 1. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(6):968–981. <https://doi.org/10.32641/rchped.vi91i6.2457>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Платонов, Т.А. Дубинина, Е.М. Патракеева, А.А. Тарайкович

Концепция и дизайн исследования – В.В. Платонов, Т.А. Дубинина, Е.М. Патракеева, А.А. Тарайкович

Написание текста – В.В. Платонов

Сбор и обработка материала – В.В. Платонов, Т.А. Дубинина, Е.М. Патракеева, А.А. Тарайкович

Обзор литературы – В.В. Платонов, А.А. Тарайкович

Перевод на английский язык – В.В. Платонов, Е.М. Патракеева

Анализ материала – В.В. Платонов, Т.А. Дубинина, Е.М. Патракеева, А.А. Тарайкович

Статистическая обработка – В.В. Платонов

Редактирование – В.В. Платонов

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Платонов, Т.А. Дубинина, Е.М. Патракеева, А.А. Тарайкович

Contribution of authors:

Concept of the article – Vadim V. Platonov, Tatiana A. Dubinina, Evgenya M. Patrakeeva, Anna A. Taraikovich

Study concept and design – Vadim V. Platonov, Tatiana A. Dubinina, Evgenya M. Patrakeeva, Anna A. Taraikovich

Text development – Vadim V. Platonov

Collection and processing of material – Vadim V. Platonov, Tatiana A. Dubinina, Evgenya M. Patrakeeva, Anna A. Taraikovich

Literature review – Vadim V. Platonov, Anna A. Taraikovich

Translation into English – Vadim V. Platonov, Evgenya M. Patrakeeva

Material analysis – Vadim V. Platonov, Tatiana A. Dubinina, Evgenya M. Patrakeeva, Anna A. Taraikovich

Statistical processing – Vadim V. Platonov

Editing – Vadim V. Platonov

Approval of the final version of the article – Vadim V. Platonov, Tatiana A. Dubinina, Evgenya M. Patrakeeva, Anna A. Taraikovich

Информация об авторах:

Платонов Вадим Валерьевич, к.м.н., заведующий эндокринологическим отделением, Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 8; v_platonov@mail.ru

Дубинина Татьяна Александровна, заведующая Городским детским эндокринологическим центром, главный внештатный детский специалист-эндокринолог Санкт-Петербурга, Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 8; tatianadubinina@mail.ru

Патракеева Евгения Михайловна, главный врач, Клиника Фомина; 191014, Россия, Санкт-Петербург, Басков переулок, д. 2 стр. 1

Тарайкович Анна Александровна, детский эндокринолог, Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий имени К.А. Раухфуса; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 8; 79112108614@yandex.ru

Information about the authors:

Vadim V. Platonov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department, St Petersburg Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies named after K.A. Rauhfus; 8, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; v_platonov@mail.ru

Tatiana A. Dubinina, Head of the City Children's Endocrinology Center, Chief Freelance Pediatric Endocrinologist of St Petersburg, St Petersburg Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies named after K.A. Rauhfus; 8, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; tatianadubinina@mail.ru

Evgenya M. Patrakeeva, Chief Medical Officer, Fomin Clinic; 2, Bldg. 1, Baskov Lane, St Petersburg, 191014, Russia

Anna A. Taraikovich, Pediatric Endocrinologist, St Petersburg Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technologies named after K.A. Rauhfus; 8, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; 79112108614@yandex.ru