

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПОСЛЕ ПЕРЕВОДА НА СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМ МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛЮКОЗЫ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ



© Я.В. Гирш^{1*}, А.В. Кияев^{2,3}, М.А. Словак³, И.В. Корнева³, И.А. Промин³, Н.А. Юсупова¹, Л.И. Савельев^{2,3}

¹Сургутский государственный университет, Сургут

²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург

³Областная детская клиническая больница, Екатеринбург

ОБОСНОВАНИЕ. Постпрандиальная гипергликемия вносит существенный вклад в недостижение гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Не менее четверти пациентов забывают вводить инсулин перед едой 1 раз в неделю, а более 40% вводят болюсный инсулин непосредственно перед едой, что не соответствует фармакокинетическим эффектам инсулинов ультракороткого профиля и определяет необходимость использования инсулинов с лучшей имитацией физиологической секреции.

ЦЕЛЬ. Дать оценку влияния сверхбыстродействующего инсулина аспарт (БДиАсп) на современные параметры гликемического контроля у детей с СД1 после перевода с инсулина аспарт (иАсп) с использованием систем мониторинга глюкозы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Иницировано многоцентровое обсервационное 12-недельное проспективное открытое неконтролируемое сравнительное исследование, в которое вошли пациенты с неудовлетворительным контролем СД1 (n=44), разделенные на подгруппы терапии множественными инъекциями инсулина (МИИ) (инсулин деглудек и иАсп) и постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) на иАсп. Проведено три 14-дневных флеш-мониторинга глюкозы (ФМГ): до перевода пациентов на БДиАсп, через 2 и 12 нед после. Основные конечные показатели: динамика уровня HbA_{1c} через 2 и 12 нед относительно исходного значения, анализ изменения параметров 5 диапазонов уровня глюкозы по данным ФМГ через 2 и 12 нед после перевода. Дополнительно исследовались: изменение суточной дозы инсулина, количество эпизодов нетяжелых и тяжелых гипогликемий, нежелательные явления, возникшие во время наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через 2 нед после перевода с иАсп на БДиАсп во всех группах пациентов увеличилось время нахождения в целевом диапазоне уровня глюкозы (TIR) с 53% [44,3; 66,5] до 57% [47,4; 71,0] (p-value=0,010) и уменьшился показатель времени нахождения выше целевого диапазона (TAR) с 38% [24,8; 50,2] до 30,5% [22,0; 45,0] (p-value=0,0124) при статистически недостоверном уменьшении показателя времени нахождения ниже целевого диапазона (TBR). Те же тенденции продолжились сохраняться и в показателях через 12 нед, хотя и не достигнув статистической значимости при достоверном уменьшении эпизодов гипогликемии <3,9 ммоль/л в неделю, что привело к улучшению контроля СД1: снижению HbA_{1c} с 8,15 до 7,75% (p-value = 0,0224), более выраженному в группе пациентов на ППИИ — с 7,9 до 7,5% (p-value=0,028).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Перевод с иАсп на БДиАсп в рутинной клинической практике в режимах МИИ и ППИИ у детей и подростков с СД1 позволяет добиваться лучших показателей контроля гликемии по сравнению с прандиальным аналогом инсулина предыдущего поколения иАсп, что ассоциировано с увеличением или тенденцией к увеличению показателя TIR и снижением или тенденцией к снижению показателей TAR, а также достоверному снижению количества эпизодов гипогликемии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; дети; гликемия; непрерывный мониторинг; инсулин сверхбыстро действия.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF MODERN PARAMETERS OF GLYCEMIC CONTROL IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES AFTER SWITCHING TO FAST-ACTING INSULIN ASPART USING FLASH GLUCOSE MONITORING IN REAL CLINICAL PRACTICE

© Yana V. Girsh^{1*}, Aleksey V. Kiyayev^{2,3}, Maria A. Slovack³, Irina V. Korneva³, Ivan A. Promin³, Naina A. Yusupova¹, Leonid I. Savelyev^{2,3}

¹Surgut State University, Surgut, Russia

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

³Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russia

BACKGROUND: Postprandial hyperglycaemia contributes significantly to the lack of glycaemic control in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1). At least a quarter of patients forget to inject insulin before meals once a week, and more than 40% of them inject bolus insulin immediately before meals, which does not correspond to the pharmacokinetic effects of ultrashort insulins and determines the need to use insulins with better imitations of physiological insulin secretion.



AIM: To assess the effect of fast acting insulin aspart (FIAsp) on the current parameters of glycaemic control in children with DM1 after switching from insulin Asp (iAsp) using continuous glucose monitoring.

MATERIALS AND METHODS: A multicenter observational 12-week prospective open-label uncontrolled comparative study was initiated. A group of insufficiently controlled patients were identified ($n = 48$) including a group on multiple insulin injections therapy (MII) (insulin degludec and IAsp) and a group on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of iAsp. Three 14-day flash glucose monitoring (FMG) were performed: before transferring patients to FIAsp and after 2 and 12 weeks of the transfer. Key endpoints: HbA1c after 2 and 12 weeks on FIAsp relative to baseline, analysis of 5 FMG target glucose ranges, presented as an ambulatory glycemic profile. Additional indicators: dynamics of insulin daily dose, frequency of glucose self-monitoring, the number of severe hypoglycemia, adverse events that occurred during treatment.

RESULTS: 2 weeks after the transfer from IAsp to FIAsp, TIR increased in the entire group of patients: from 53% [44.3; 66.5] to 57% [47.4; 71.0] (p -value = 0.010) and TAR decreased from 38% [24.8; 50.2] to 30.5% [22.0; 45, 0] (p -value = 0.0124). Maintaining and increase time spent in the target glucose ranges during a 12-week observation period, in parallel with a significant decrease in hypoglycemic episodes <3.9 mmol / L per week, on FIAsp therapy naturally leads to an improvement in diabetes control: a decrease in HbA1c from 8.15% up to 7.75% (p -value = 0.0224), more pronounced in the group of patients on CSII — from 7.9% to 7.5% (p -value = 0.028).

CONCLUSION: Switching from IAsp to BDIAsp in routine clinical practice in the MII and CSII regimen in children and adolescents with type 1 diabetes allows achieving better glycemic control compared to the previous generation prandial insulin analog IAsp. The better diabetes control is associated with an increase or a trend towards an increase in TIR and a decrease or a trend towards a decrease in TAR and TBR, as well as a significant decrease in episodes of hypoglycemia.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; children; glycemia; flash glucose monitoring; fast-acting insulin

ВВЕДЕНИЕ

Большую часть времени (не менее 12 ч) пациенты с сахарным диабетом (СД) находятся в постпрандиальном состоянии. В этой связи уровень постпрандиальной гликемии (ППГ) вносит существенный вклад в общий контроль гликемии и является важнейшим аспектом оптимизации гликемического контроля у пациентов с СД [1, 2]. Учитывая, что у здоровых людей секреция прандиального инсулина стартует сразу после приема пищи и тем самым контролирует уровень ППГ [3], достижение близкой к естественной фармакокинетики экзогенных инсулинов является наиболее важной задачей [4].

Современные ультракороткие аналоги инсулина значительно превосходят человеческие инсулины по скорости всасывания и началу действия. Однако и их скорость всасывания остается недостаточной для компенсации ППГ при их применении непосредственно перед приемом пищи. Наибольшая эффективность действия этих инсулинов по снижению ППГ достигается при введении за 15–30 мин до приема пищи. Однако более 40% пациентов вводят болюсный инсулин непосредственно перед едой. Кроме того, во многих исследованиях показано, что не менее четверти пациентов полностью забывают вводить инсулин перед едой 1 раз в неделю и чаще [5].

В последние годы появилась новая группа инсулинов — сверхбыстродействующие аналоги инсулина. Препарат Фиасп® — сверхбыстродействующий инсулин аспарт (БДиАсп) — аналог человеческого инсулина, который разработан для введения непосредственно перед приемом пищи. Введение в химическую структуру препарата никотинамида (витамина В₃) приводит к увеличению числа мономеров инсулина сразу после подкожного введения препарата, а также к временному местному сосудорасширяющему эффекту, что дополнительно увеличивает скорость всасывания молекул инсулина [6]. Эти эффекты обеспечивают более быстрое всасывание инсулина и приводят к более раннему началу его дей-

ствия, более выраженному гипогликемическому эффекту в ранний постпрандиальный период по сравнению с прандиальным инсулиновым аналогом предыдущего поколения — препаратом iAsp [6–8].

Фармакологические свойства БДиАсп изучались в ряде клинических исследований с участием пациентов как с СД 1 типа (СД1), так и СД 2 типа (СД2) [9–13]. Эугликемические клэмп-исследования подтвердили, что БДиАсп начинает действовать на 5 мин быстрее, достигая максимального уровня инфузии глюкозы на 11 мин раньше по сравнению с iAsp. При этом общий и максимальный гипогликемические эффекты БДиАсп и iAsp сопоставимы [10]. При применении БДиАсп разница по показателю снижения прироста концентрации глюкозы в течение 2 ч после приема пищи была большей и статистически значимой ($-0,67$ ммоль/л; 95% доверительный интервал (ДИ) $-1,29$ – $-0,04$), а в течение 1 ч после приема пищи указанная разница составила $-1,18$ ммоль/л (95% ДИ $1,65$ – $-0,71$) [10].

Представленные параметры наглядно подтверждают не только более выраженный сахароснижающий эффект инсулина БДиАсп в первые 2 ч после прандиальной инъекции по сравнению с инсулиновым аналогом iAsp. Важно, что этот эффект смещается в более ранний диапазон времени после проведения инъекции, приближаясь все ближе к профилю действия эндогенного прандиального инсулина [10].

Описанные выше эффекты инсулина БДиАсп крайне важны, так как способствуют дополнительной профилактике ППГ. Доказано, что поздний гипогликемический эффект БДиАсп на 10% меньше по сравнению с iAsp [14, 15].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНСУЛИНА БДИАСП В ГРУППАХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Большая часть результатов исследования БДиАсп получена в ходе серии клинических исследований ONSET с лечением «до достижения цели». Данный подход не всегда применим в реальной клинической практике,

что послужило одной из причин проведения данного исследования [16–17].

Эффективность и безопасность БДиАсп до и после еды по сравнению с иАсп в комбинации с инсулином деглудек у детей и подростков с СД1 изучали в многоцентровом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании ONSET 7 в течение 26 нед ($n=777$) [18]. Данное исследование показало, что БДиАсп, вводимый как за 0–2 мин до еды, так и через 20 мин после начала еды, не уступал иАсп по своей эффективности. Более того, использование БДиАсп до приема пищи показало значимо лучший гликемический контроль в сравнении с иАсп, а также статистически значимое снижение показателя среднего прироста уровня глюкозы в течение 1 ч после приема пищи (завтрак, обед, ужин).

Этот эффект инсулина БДиАсп наблюдался без увеличения риска тяжелых или подтвержденных гипогликемий, а эффекты и профили безопасности были сопоставимы между всеми возрастными группами [17].

Данное исследование также подтвердило сопоставимость фармакокинетических свойств БДиАсп в детской и взрослой возрастных группах. Хотя другое исследование в различных возрастных группах: дети, подростки, взрослые показало более выраженный сахароснижающий эффект и более раннее время начала действия инсулин БДиАсп у детей при сопоставимых эффективности и безопасности [12, 19], что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в детской возрастной группе.

В большинстве исследований, включающих сравнение БДиАсп и иАсп, оценка эффективности проводилась со стандартной пищевой нагрузкой [11, 12, 20, 21], без учета особенностей влияния БДиАсп на ППГ после потребления смешанных, сложных блюд с различным содержанием жиров, белков, углеводов, а также с учетом интервалов между инъекциями и приемом пищи в реальной клинической практике на фоне использования систем мониторинга гликемии.

Все вышеизложенное, а также ограниченное число исследований инсулина БДиАсп у детей и подростков в реальной клинической практике послужили основанием для проведения этого исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: дать оценку влияния БДиАсп на параметры гликемического контроля у детей с СД1 после перевода с инсулина иАсп с использованием систем мониторинга гликемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено по единому протоколу на базе двух медицинских организаций (г. Екатеринбург, ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Областной центр детской эндокринологии; г. Сургут, БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая больница»). Пациенты включались в центры по территориальному принципу.

Время исследования. Исследование проведено в период с апреля 2021 года по октябрь 2021 г.

Критерии включения: возраст пациентов 4–17 лет (с учетом рекомендаций по использованию флеш-мониторирования глюкозы (ФМГ)), СД1, длительность заболевания СД1 >1 года, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) <9,0%, многократные инъекции инсулина (МИИ) с использованием базального аналога инсулина деглудек 1 раз в сутки или постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) не менее 3 мес. на инсулиновом аналоге иАсп, комплаентный пациент или его законный представитель.

Критерии исключения: наличие тяжелых заболеваний печени, почек, нарушений всасывания, патологии надпочечников и щитовидной железы, нерегулярное проведение ФМГ (использование данных датчика менее 50%), гиперчувствительность к препаратам инсулина, возникновение эпизодов диабетического кетоацидоза, требующего госпитализации, перевод на ППИИ в течение исследования. Уровень HbA_{1c} более 9,0% также служил критерием исключения, учитывая необходимость предварительной коррекции инсулинотерапии у пациентов.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции произвольный.

Дизайн исследования

Обсервационное многоцентровое 12-недельное проспективное открытое неконтролируемое сравнительное исследование в реальной клинической практике на территории Уральского федерального округа и ХМАО-Югры.

Описание медицинского вмешательства

В исследование исходно включены 48 пациентов. Определены 2 подгруппы в зависимости от режимов терапии. 1-я подгруппа — пациенты с СД1 на базис-болюсном режиме терапии МИИ; 2-я подгруппа — пациенты на ППИИ.

Пациенты с СД1 на базис/болюсном режиме терапии МИИ получали базальный аналог инсулина сверхдлительного действия деглудек не менее 3 мес. в одно и то же время каждый день. Болюсный инсулин иАсп пациенты вводили перед каждым из 3 основных приемов пищи, длительность паузы перед приемом пищи составляла 5–20 мин. в зависимости от соотношения белков/жиров/углеводов в рационе. Расчет дозы производился самим пациентом или его родителями. При необходимости пациентам было разрешено введение дополнительной дозы болюсного инсулина.

Пациенты на ППИИ исходно получали терапию иАсп с программированием базального режима (40–60% суточной дозы инсулина) и болюсного введения инсулина с расчетом доз с использованием количества хлебных единиц, корректирующего фактора, углеводного коэффициента. Все пациенты обучены базовым расчетам базисного и болюсного режимов, типам болюсов, временной базальной скорости.

Пациенты обеих подгрупп должны были регулярно использовать систему мониторинга глюкозы (ФМГ системой FreeStyle Libre). Предусмотрено проведение 3 14-дневных ФМГ: до перевода пациентов на БДиАсп, через 2 и 12 нед. после перевода на БДиАсп. Самоконтроль гликемии осуществлялся пациентами с помощью индивидуальных глюкометров от 2 до 10 раз в течение дня.

Основные конечные показатели

Уровень HbA_{1c} через 12 нед исследования относительно исходного значения, а также время нахождения

в 5 диапазонах уровня глюкозы по данным ФМГ: TIR (time in range — время в целевом диапазоне 3,9–10 ммоль/л); TBR 1 (time below range — время в диапазоне ниже целевого <3,9 ммоль/л — уровень 1); TBR 2 (time below range — время в диапазоне ниже целевого <3,0 ммоль/л — уровень 2); TAR 1 (time above range — время нахождения в диапазоне выше целевого >10,0 ммоль/л — уровень 1); TAR 2 (time above range — время нахождения в диапазоне выше целевого >13,9 ммоль/л — уровень 2) [11, 12, 20–22]. Все параметры ФМГ рассчитывались автоматически по отчетам [23], полученным на онлайн-платформе LibreView либо при очном визите к врачу.

Смена препарата и Асп на БДиАсп проводилась амбулаторно.

Дополнительные показатели

Динамика суточной дозы инсулина, количество эпизодов тяжелых и нетяжелых гипогликемий, возникших во время лечения, нежелательные явления и реакции в месте инъекции.

Самостоятельное измерение глюкозы участники исследования проводили с использованием глюкометров различных марок (Accu-Chek Performa, «Рош Диабетс Кеа Гмбх»; OneTouch Select Plus Flex, OneTouch Select Plus, «ЛайфСкан Раша»; Contour plus, Contour TS, «Асцензия диабетическая продукция»), откалиброванных в процессе производства для определения значений глюкозы в плазме крови. В ходе исследования использовали только диагностические исследования и способы мониторинга, применяемые в стандартной клинической практике.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Analyse-it v5.51.1 (Analyse-it Software, Ltd., United Kingdom), STATISTICA 13.3 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel. Проверку на нормальность распределения количественных показателей в группе проводили по критерию Колмогорова–Смирнова.

Описание количественных данных выполнено с использованием значений медианы (Me), квартильного интервала [25; 75 квартили], а также диапазона значений (Min–Max). Для сравнения двух или более связанных количественных признаков в выборке применяли критерий Уилкоксона (W) и дисперсионный анализ Фридмана (F). Показатели непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) рассчитывали в соответствии с международными руководствами по показателям НМГ [24]. Для сравнения двух количественных признаков в независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни (U). Для анализа различия двух качественных признаков в выборке использовали хи-квадрат Пирсона (χ^2). Корреляционный анализ выполнялся с помощью критериев Спирмана (S) и Пирсона (P). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Фактор центра при дисперсионном анализе не учитывался. Распределение пациентов случайное. Фактор метода введения инсулина не был приоритетным, пациенты включались по желанию использовать новый инсулин.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией [25], руководствами по надлежащей клинической практике [26], одобрено локальными этическими комитетами медицинских организаций по месту проведения исследования: локальный этический комитет БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая больница», 02.04.2021 (протокол №7), локальный этический комитет ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, 09.04.2021 (протокол №60). Перед проведением исследования пациенты и их законные представители получали полную информацию об исследовании и подписывали форму информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В исследование были включены 48 пациентов (28 МИИ и 20 ППИИ). 4 пациента (3 из подгруппы МИИ и 1 из подгруппы ППИИ) выбыли из исследования по различным причинам: несоблюдение пациентами условий регулярного проведения ФМГ (2), перевод на помповую терапию в течение исследования (1), сложности коррекции терапии на фоне частых гипогликемий (избирательный аппетит ребенка). Завершили исследование 44 пациента, из которых 25 находились на МИИ, 19 — на ППИИ (рис. 1).

Сравнительная характеристика пациентов, завершивших наблюдение, в зависимости от разных режимов терапии, представлена в табл. 1. В подгруппе ППИИ пациенты имели более молодой возраст ($P=0,008$) и меньшую массу тела ($P=0,020$). Подгруппы не различались по суточной дозе инсулина ($P=0,303$). Наблюдаемая разница в исходных данных обусловлена случайностью, что часто встречается в исследованиях с небольшим размером выборки. По остальным исходным параметрам (распределение по полу, наличию пубертата, уровню HbA_{1c} , средней суточной дозе инсулина) пациенты двух подгрупп были сопоставимы. В структуре диабетических осложнений в группе пациентов диагностированы: непролиферативная диабетическая ретинопатия — 1 пациент, диабетическая полинейропатия дистальная сенсомоторная — 1 пациент, другие микрососудистые осложнения не встречались в исследуемой группе.

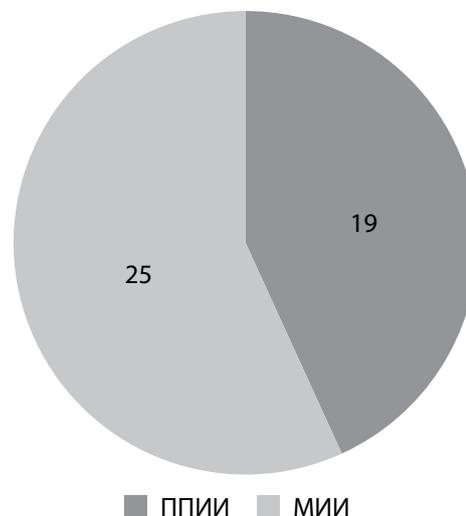


Рисунок 1. Распределение количества пациентов в подгруппах исследования.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, завершивших наблюдение на разных режимах инсулинотерапии (n=44)

Показатель	Вся группа Ме (квартили, диапазон)	Подгруппа МИИ Ме (квартили, диапазон)	Подгруппа ППИИ Ме (квартили, диапазон)	Сравнение
Возраст, лет	11 [9; 14] (4–17)	12 [10; 15] (4–17)	10 [8; 11] (4–16)	Mann-Whitney U Test — 2,63, P=0,008
Пол, м/ж, n	21/23	13/12 (52%)	8/11 (42,1%)	Chi-square — 0,42 P=0,515
Препубертат/ пубертат, n	10/34	3/22 (12%)	7/12 (37%)	Chi-square — 3,79 P=0,051
Масса тела, кг	39,5 [28; 50,5] (15–92)	45 [34; 54] (15–92)	32 [26; 43] (17–60)	Mann-Whitney U Test — 2,31, P=0,020
Длительность сахарного диабета, лет	4,5 [3; 7] (1–15)	2,0 [2; 4] (1–5)	5 [4; 8] (2–15)	Mann-Whitney U Test—1,33, P=0,177
HbA _{1c} %	8,15 [7,5; 8,5] (6,0–9,0)	8,2 [7,56; 8,53] (6,0–9,0)	7,9 [7,3; 8,5] (6,5–9,0)	Mann-Whitney U Test — 0,841, P=0,399
Суточная доза инсулина, Ед/кг	0,94 [0,77; 1,12] (0,45–2,14)	1,00 [0,78; 1,2] (0,45–2,14)	0,84 [0,75; 1,0] (0,58–1,50)	Mann-Whitney U Test — 2,06, P=0,303

Основные результаты исследования

В условиях реальной клинической практики в качестве базового параметра оценки динамики эффективности контроля СД использован показатель HbA_{1c}. Оценка конечной точки эффективности использования БДиАсп через 12 нед. после перевода всех пациентов (n=44) с инсулина аспарт показала статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} с 8,15 до 7,75% (p-value=0,0224) (рис. 2).

При оценке динамики HbA_{1c} в подгруппах (МИИ и ППИИ) определены следующие различия: в группе на МИИ не выявлено статистически значимого снижения уровня HbA_{1c} за период 12 нед. — 8,20 против 8,00% (p=0,3173), тогда как подгруппа пациентов на ППИИ продемонстрировала значимое снижение уровня HbA_{1c} за 12 нед. наблюдения после перевода на БДиАсп — с 7,9 до 7,5% (p=0,028).

В настоящее время использования только HbA_{1c} недостаточно для отражения полной картины гликемического контроля у пациентов с СД, так как не учитывается вариабельность гликемии, влияние различных аспектов жизнедеятельности (режим дня, питание, физическая активность).

В клинической практике время нахождения в диапазонах (в пределах целевого диапазона, ниже, выше диапазона) является значимым показателем в оценке результатов терапии, которые дополняют HbA_{1c} для пациентов с СД. Целевые значения этих показателей рассматриваются как неотъемлемый компонент анализа данных НМГ для принятия повседневных терапевтических решений [23, 27]. Проведение трех 14-дневных ФМГ у пациентов до перевода на БДиАсп, через 2 и 12 нед. после перевода на БДиАсп позволило оценить динамику показателей целевых диапазонов.

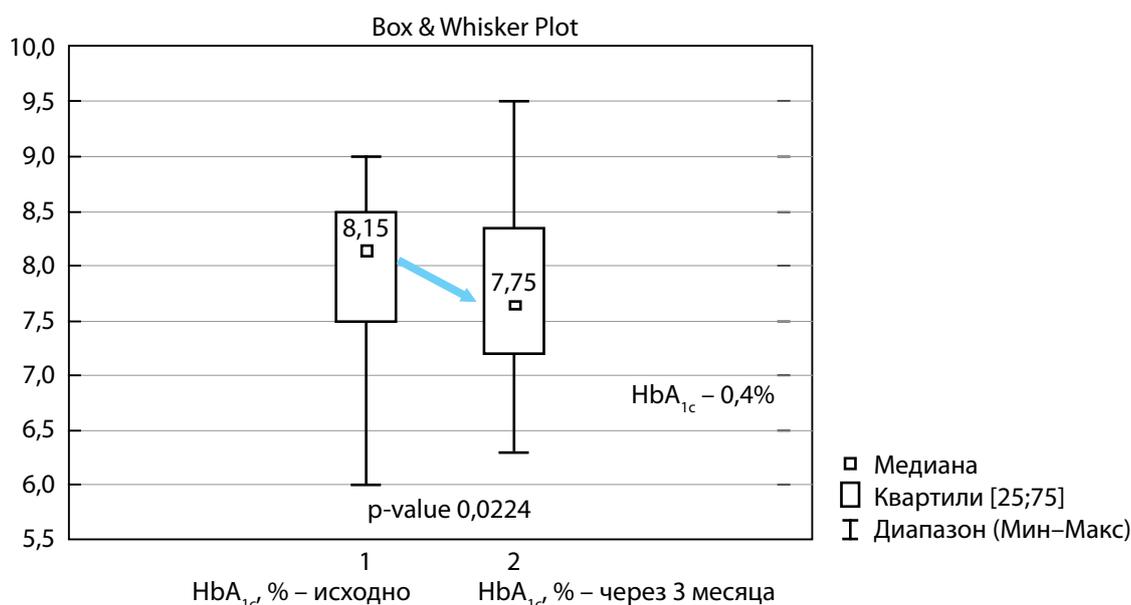


Рисунок 2. Динамика уровня гликированного гемоглобина после перевода с инсулина аспарт на сверхбыстродействующий инсулин аспарт (12 недель).

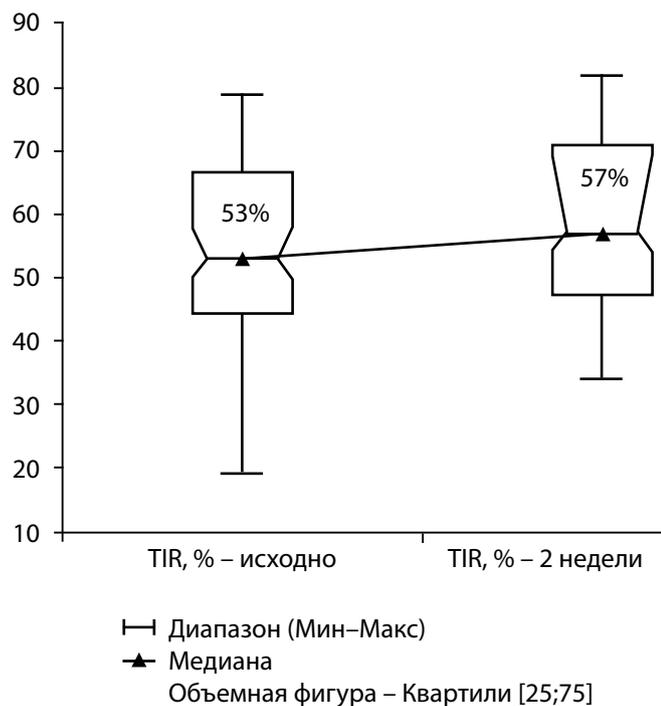


Рисунок 3. Изменения времени нахождения в целевом диапазоне через 2 недели после перевода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт у всей группы пациентов.

ФМГ в общей группе исследования

Через 2 нед. после перевода на БДиАсп (табл. 2). Проведенное ФМГ через 2 нед. после перевода на БДиАсп показало статистически значимое увеличение TIR до 57% [47,4; 71,0], по сравнению с исходными 53% [44,3; 66,5], $p=0,010$ (рис. 3). Также уменьшилось время пребывания пациентов как в диапазоне гликемии более 10 ммоль/л (TAR 1) (с 38% [24,8; 50,2] до 30,5% [22,0; 45,0] ($p=0,0124$), так и других неблагоприятных диапазонах (TAR 2, TBR 2), однако не достигнув статистической значимости для последних.

Через 12 нед. после перевода на БДиАсп (табл. 2). К 12-й неделе TIR увеличилось при неизменном TBR 1 и снизившихся показателях TAR 1 и 2, а также TBR 2. При этом все указанные показатели не достигли статистической значимости.

Таким образом, продемонстрированный через 2 нед. после перевода на БДиАсп положительный тренд увеличения TIR и снижения TAR 1, TAR 2 и TBR 2 при неизменном TBR 1 имел место и через 12 нед. после перевода на БДиАсп.

ФМГ в подгруппе ППИИ

Через 2 нед. после перевода с инсулина аспарт на БДиАсп. TIR увеличилось, как и TBR 1, при уменьшении времени нахождения в диапазонах TBR 2, TAR 2 и TAR 1, хотя достоверно изменился только последний показатель – с 36,0 до 27,0% ($p=0,0258$) (табл. 3).

Таблица 2. Доля времени нахождения всех пациентов в диапазонах уровня глюкозы после перевода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт, % (n=44)

Показатель	ФМГ №1	ФМГ №2	ФМГ №3
Время нахождения в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л, TIR	53,0 [44,3;66,5] (19–79)	57,0 [47,4;71,0] (34–82), $p=0,01^*$	56,5 [45,3;68,0] (33–88), $p=0,08$
Время нахождения в диапазоне ниже 3,9 ммоль/л, TBR 1	5,5 [3,0;10,2] (0–36)	6,0 [3,0;11,0] (0–30), $p=0,43$	5,5 [2,0;12,2] (0–21), $p=0,54$
Время нахождения в диапазоне ниже 3,0 ммоль/л, TBR 2	2,0 [1,0–3,0] (0–19,6)	1,0 [0,0;3,0] (0–16,0), $p=0,76$	1,0 [0,0;3,0] (0–11,0), $p=0,87$
Время нахождения в диапазоне выше 10,0 ммоль/л, TAR 1	38 [24,8;50,2] (2–84)	30,5 [22,0;45,0] (2–65), $p=0,01^{**}$	36,0 [23,0;46,6] (0–68), $p=0,17$
Время нахождения в диапазоне выше 13,9 ммоль/л, TAR 2	11,4 [5,0;15,2] (0–37,5)	7,0 [2,0;13,2] (0–32), $p=0,06$	8,0 [3,0;22,0] (0–38), $p=0,43$

ФМГ — флеш-мониторинг глюкозы;

* — значимые различия между ФМГ №1 и ФМГ №2 (Wilcoxon test: $z=2,58$; $p=0,0100$).

** — значимые различия между ФМГ №1 и ФМГ №2 (Wilcoxon test: $z=2,50$; $p=0,0124$).

Таблица 3. Доля времени нахождения пациентов в диапазонах уровня глюкозы после перевода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт, %. Подгруппа постоянных подкожных инъекций инсулина (n=19)

Показатель	ФМГ №1	ФМГ №2	ФМГ №3
Время нахождения в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л, TIR	55,0 [48;62,3] (25–79)	59,0 [55;69,8] (46–78), $p=0,08$	61,0 [51,3;69,5] (43–77), $p=0,30$
Время нахождения в диапазоне ниже 3,9 ммоль/л, TBR 1	6,0 [3,0;11,5] (1–36)	7,0 [3,0;12,8] (2–30), $p=0,86$	7,0 [4,0;14,7] (0–21), $p=0,77$
Время нахождения в диапазоне ниже 3,0 ммоль/л, TBR 2	2,0 [0,92;3,0] (0–19,6)	1,0 [0,0;3,17] (0–16,0), $p=0,67$	2,0 [0,0;3,17] (0–8,0), $p=0,53$
Время нахождения в диапазоне выше 10,0 ммоль/л, TAR 1	36 [26,5;43,2] (8–69)	27,0 [23,0;33,8] (2–50), $p=0,02^*$	31,0 [21,3;47,8] (6–57), $p=0,32$
Время нахождения в диапазоне выше 13,9 ммоль/л, TAR 2	10,0 [4,95;14,2] (0–33,8)	7,5 [4,9;12,3] (0–24), $p=0,06$	6,0 [2,9;15,2] (0–22), $p=0,44$

ФМГ — флеш-мониторинг глюкозы;

* — значимые различия между ФМГ №1 и ФМГ №2 (Wilcoxon test: $p=0,0258$).

Таблица 4. Доля времени нахождения пациентов в диапазонах уровня глюкозы после перевода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт, %. Подгруппа множественных инъекций инсулина (n=25)

Показатель	ФМГ №1	ФМГ №2	ФМГ №3
Время нахождения в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л, TIR	52,0 [39,2;69,3] (19–79)	56,0 [45,4;71,0] (34–82), p=0,07	55,0 [39,3;68,0]* (27–88), p=0,0493
Время нахождения в диапазоне ниже 3,9 ммоль/л, TBR 1	5,0 [3,0;11,9] (0–36)	6,0 [3,0;11,0] (0–30), p=0,54	5,8 [2,5;13,2] (0–21), p=0,38
Время нахождения в диапазоне ниже 3,0 ммоль/л, TBR 2	2,0 [1,0–3,0] (0–19,6)	1,0 [0,0;3,0] (0–16,0), p=0,76	1,0 [0,0;3,0] (0–11,0), p=0,88
Время нахождения в диапазоне выше 10,0 ммоль/л, TAR 1	42,0 [23,3;55,2] (2–84)	35,0 [21,0;46,3] (12–65), p=0,09	40,0 [23,6;53,0] (0–68), p=0,13
Время нахождения в диапазоне выше 13,9 ммоль/л, TAR 2	12,5 [5,79;17,9] (0–37,5)	5,3 [2,0;14,1]** (0–32), p=0,03	15,0 [3,0;24,1]*** (0–38), p=0,0015

ФМГ — флэш-мониторинг глюкозы;

* — значимые различия между ФМГ №1, ФМГ №2 и ФМГ №3 (Friedman test: p=0,0493);

** — значимые различия между ФМГ №1 и ФМГ №2 (Wilcoxon test: p=0,0301);

*** — значимые различия между ФМГ №2 и ФМГ №3 (Wilcoxon test: p=0,0015).

Через 12 нед после перевода с инсулина аспарт на БДи-Асп. TIR увеличилось, главным образом за счет уменьшения TAR 2 и TAR 1. При этом достоверных значений не было получено ни по одному из диапазонов (табл. 3).

Полученные данные демонстрируют тенденцию к увеличению TIR при уменьшении или тенденции к уменьшению TAR 1 и TAR 2, неизменном TBR 2 и тенденции к увеличению TBR1.

ФМГ в подгруппе МИИ

Через 2 нед. после перевода с инсулина аспарт на БДи-Асп. TIR (p=0,07, табл. 4) увеличилось, во многом за счет значимого снижения TAR 2. При этом наблюдалась тенденция к незначительному увеличению TBR 1 и к снижению TBR 2 и TAR 1, статистически не значимо (табл. 4).

Через 12 нед. после перевода с инсулина аспарт на БДи-Асп. Все тенденции, которые были выявлены через 2 нед. после изменения терапии, сохранялись и через 12 нед. наблюдения (табл. 4), за исключением увеличения TAR 2 к концу исследования.

HbA_{1c} и TIR имели достоверную обратную корреляцию (r=-0,704; p<0,0001): снижение уровня HbA_{1c} при увеличении процента TIR (рис. 4).

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика суточной дозы инсулина

Суточная доза инсулина (Ед/кг) в группе наблюдения не претерпела статистически значимых изменений через 12 нед. терапии:

- ни в общей группе: исходно — 0,940 [0,77; 1,12] Ед/кг и 0,975 [0,79; 1,145] Ед/кг; БДиАсп через 12 нед. терапии (W=0,05; p=0,9615);
- ни в подгруппе МИИ: исходно 1,00 [0,78; 1,2] против 0,99 [0,75; 1,15] (W=0,06; p=0,9985);
- ни в подгруппе ППИИ: исходно 0,840 [0,58; 1,5] Ед/кг и 0,96 [0,59; 1,48] Ед/кг в конце исследования (W=0,5633, p=0,573).

Результаты в области безопасности

Настоящее исследование не было направлено на выявление различий между методами лечения пациентов с СД1, однако были оценены такие дополнительные параметры терапии, как безопасность инсулинотерапии и нежелательные явления.

В течение 12 нед. наблюдения в группах детей и подростков, переведенных на БДиАсп, не было вы-

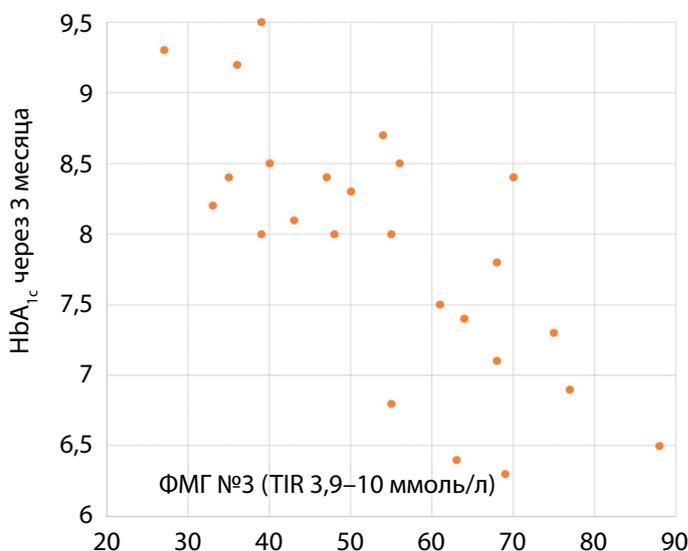


Рисунок 4. Обратная корреляция параметров гликированного гемоглобина и времени нахождения в целевом диапазоне после перевода с инсулина аспарт на сверхбыстродействующий инсулин аспарт (12 недель).

явлено ни одного эпизода тяжелой гипогликемии (подтвержденная гликемия $<3,0$ ммоль/л). Количество гипогликемических эпизодов в неделю (согласно классификации ISPAD, гликемия $<3,9$ ммоль/л, подтвержденная измерением гликемии) исходно и через 12 нед. наблюдения имели статистические различия в частоте возникновения. По данным проводимого самоконтроля медиана количества эпизодов нетяжелой гипогликемии в неделю уменьшилась с 3,0 до 1,0 (p -value=0,0068).

В течение 12 нед. наблюдения у пациентов отсутствовала динамика массы тела на фоне изменения терапии.

В исследовании отсутствовали нежелательные явления в месте введения препарата. После перевода на БДиАсп у 1-го пациента определяли повторные гипогликемии, что было связано с избирательным аппетитом ребенка и привело к исключению данного пациента из исследования. У 2 пациентов возникли сложности коррекции терапии в первые 1–2 сут. после перевода ввиду развития гипогликемических состояний после приема пищи. Гипогликемии были скорректированы количественными и качественными изменениями углеводов в структуре пищи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Преимуществами настоящего исследования были широкие критерии включения, набор и ведение пациентов в условиях реальной клинической практики, позволяющие экстраполировать результаты на среднестатистическую популяцию пациентов с СД1 детской возрастной группы.

Сопоставление с другими публикациями

К настоящему времени проведено большое количество рандомизированных контролируемых клинических исследований [16, 17, 21], которые изучали эффективность и безопасность БДиАсп по сравнению с уже существующим иАсп у пациентов с СД1 и СД2 в режиме как МИИ, так и ППИИ. Такие исследования проводились и в детской популяции [17]. Все указанные исследования продемонстрировали либо сопоставимость, либо превосходство применения БДиАсп в достижении лучших показателей HbA_{1c} в контроле ППГ при сопоставимых показателях безопасности.

Однако клинические исследования с их строгими критериями включения-исключения (например, по показателю HbA_{1c} или наличию нарушенной чувствительности к гипогликемии) не в полной мере отражают реальную когорту людей с диабетом, с которой приходится сталкиваться практикующим врачам. Поэтому исследования в реальной клинической практике, к которым относится и рассмотренное в данной статье, имеют особое значение. Тем более что к настоящему моменту таких исследований, а особенно в популяции детей и подростков, проведено немного.

В последние годы особую важность в оценке контроля СД приобрели именно показатели времени нахождения в диапазонах гликемии. Опубликованы исследования, подтверждающие важность увеличения времени нахождения в целевом диапазоне уровня глюкозы у пациентов с СД1 [13, 17, 19]. Кроме того, доказано, что уве-

личение процента TIR определяет статистически значимое уменьшение уровня HbA_{1c} , а также коррелирует с частотой развития микро- и макрососудистых осложнений СД [28].

Именно поэтому в большом (438 пациентов, получавших лечение в течение года) бельгийском исследовании в условиях реальной клинической практики [18] первичными точками были выбраны показатели времени нахождения в диапазонах в начале, через полгода и год после старта терапии БДиАсп. В это исследование были включены взрослые пациенты, в подавляющем большинстве находившиеся на МИИ.

Полученные нами данные согласуются с результатами крупного исследования в Бельгии, а именно: тенденция к увеличению (в нашем исследовании) и увеличение TIR (в бельгийском исследовании) за счет тенденции к снижению (в нашем исследовании) и снижения TAR и TBR в исследовании в Бельгии, а также отсутствие статистически достоверного изменения суточной дозы инсулина и количества нежелательных явлений. Вместе с тем в нашем исследовании получено значимое снижение показателя HbA_{1c} как в общей группе пациентов, так и в подгруппе пациентов на ППИИ через 12 нед.

Статистически значимое улучшение уровня HbA_{1c} подтверждено и в 24-недельном ретроспективном наблюдательном исследовании в условиях реальной клинической практики GoBolus [19] в Германии у пациентов на МИИ, перешедших на БДиАсп. В этом исследовании значимо подтверждено увеличение показателя TIR за счет снижения нахождения времени в диапазоне гипергликемии (значимо) и гипогликемии (незначимо) при отсутствии статистически значимого изменения суточной дозы инсулина. Кроме этого, значимо улучшились показатели ППГ.

Интересным является тот факт, что те же результаты, но статистически значимые, были получены и в рандомизированном клиническом исследовании с участием только пациентов на ППИИ с использованием наиболее современных инсулиновых помп с закрытым контуром [29].

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют подтвердить данные рандомизированных клинических исследований и исследований реальной клинической практики об эффективности и безопасности БДиАсп у детей и подростков с СД1, о значении и ценности НМГ в оценке терапии и достижении новых целей гликемического контроля «времени в целевом диапазоне, выше и ниже целевого диапазона».

Клиническая значимость результатов

Представленные результаты исследования в условиях реальной клинической практики в общей группе детей на различных режимах инсулинотерапии согласуются с выводами рандомизированных контролируемых клинических исследований о более эффективном влиянии БДиАсп на контроль СД1 по сравнению с прандиальными аналогами предыдущего поколения, ассоциированном с увеличением показателя TIR и снижением показателей TAR, TBR, а также числа эпизодов гипогликемии, включая тяжелые.

Ограничение настоящего исследования

Важным ограничением данного исследования послужил малый объем выборки, который не позволил добиться статистической значимости тех тенденций, которые были выявлены.

Дополнительными ограничениями послужили отсутствие контрольной группы, ограниченный период наблюдения пациентов (12 нед), а также открытое проведение НМГ, визуализация результатов которого позволила пациентам принимать самостоятельные решения по коррекции питания, активности и терапии и могла повысить комплаентность пациентов.

Направление дальнейших действий

Планируется дальнейшее длительное наблюдение за группой пациентов с оценкой результатов через 6 и 12 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение БДиАсп в рутинной клинической практике в режиме МИИ и ППИИ у детей и подростков с СД1, для которых характерны высокая вариабельность гликемии и сложность контроля ППГ, позволяет добиваться лучших показателей контроля гликемии по сравнению с прандиальным аналогом инсулина предыдущего поколения иАсп.

Более эффективный контроль углеводного обмена в нашем исследовании был достигнут вследствие увеличения TIR за счет уменьшения доли пребывания пациентов в диапазоне выше и ниже пороговых значений, что на фоне отсутствия эпизодов тяжелых гипогликемий свидетельствует о достаточном уровне безопасности использования БДиАсп в детской практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов за счет бюджетных средств учреждений, на базе которых проведено исследование.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Гирш Я.В., Кияев А.В. принимают участие в работе научно-консультативных экспертных советов, проводимых компанией «Ново Нордиск».

Участие авторов. Гирш Я.В., Кияев А.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и интерпретация полученных результатов, написание текста; Словак М.А., Юсупова Н.А. — сбор и анализ материалов; Корнева И.В., Промин И.А. — сбор материалов; Савельев Л.И. — анализ материалов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Monnier L. Is postprandial glucose a neglected cardiovascular risk factor in type 2 diabetes? *Eur J Clin Invest.* 2000;30(Suppl 2):3-11. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.30.s2.2.x>
- Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(2):280-285. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.11.011>
- Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes.* 2012;61(11):2691-2700. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1478>
- Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(11):1011-1020. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12501>
- Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999;43(2):137-142. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(98\)00132-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(98)00132-6)
- Kildegard J, Buckley ST, Nielsen RH, et al. Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin aspart: the role of niacinamide. *Pharm Res.* 2019;36(3):49. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2578-7>
- Biester T, Kordonouri O, Danne T. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart. *Curr Diabetes Rep.* 2017;17(11):101. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0931-y>
- Senior P, Hramiak I. Fast-acting insulin aspart and the need for new mealtime insulin analogues in adults with type 1 and type 2 diabetes: a Canadian perspective. *Can J Diabetes.* 2019;43(7):515-523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2019.01.004>
- Pieber TR, Svehlikova E, Brunner M, et al. Fast-acting insulin aspart in subjects with type 2 diabetes: earlier onset and greater initial exposure and glucose-lowering effect compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(9):2068-2075. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13767>
- Heise T, Stender-Petersen K, Hövelmann U, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of faster-acting insulin aspart versus insulin aspart across a clinically relevant dose range in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(6):649-660. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0473-5>
- Basu A, Pieber TR, Hansen AK, et al. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(7):1615-1622. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13270>
- Fath M, Danne T, Biester T, et al. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabtes.* 2017;18(8):903-910. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12506>
- Shiramoto M, Nishida T, Hansen AK, Haahr H. Fast-acting insulin aspart in Japanese patients with type 1 diabetes: faster onset, higher early exposure and greater early glucose-lowering effect relative to insulin aspart. *J Diabetes Investig.* 2018;9(2):303-310. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12697>
- Heinemann L, Muchmore DB. Ultrafast-acting insulins: state of the art. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(4):728-742. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681200600402>
- Heise T, Zijlstra E, Nosek L, et al. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart compared with insulin in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Diabetes Sci Technol.* 2018;12(1):145-151. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296817730375>
- Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care.* 2017;40(7):943-950. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1771>
- Bode BW, Lotova V, Kovarenko M, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart, both in combination with insulin degludec, in children and adolescents with type 1 diabetes: the onset 7 trial. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1255-1262. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0009>
- Billion L, Charleer S, Verbraken L, et al. Glucose control using fast-acting insulin aspart in a real-world setting: A 1-year, two-centre study in people with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring. *Diabetes, Obes Metab.* 2021;23(12):2716-2727. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14527>

19. Danne T, Axel Schweitzer M, Keuthage W, et al. Impact of fast-acting insulin aspart on glycemic control in patients with type 1 diabetes using intermittent-scanning continuous glucose monitoring within a real-world setting: the GoBolus study. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(3):203-212. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0360>
20. Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1148-1155. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13205>
21. Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: the onset 2 trial. *Diabetes Care.* 2017;40(7):951-957. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1770>
22. Dovc K, Battelino T. Time in range centered diabetes care. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2021;30(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.1297/cpe.30.1>
23. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the Ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(3):198-211. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0051>
24. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
25. World Medical Association declaration of Helsinki. *JAMA.* 2013;310(20):2191-2194. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
26. Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(9):1033-1039. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.4297>
27. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, 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. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0028>
28. Ranjan AG, Rosenlund SV, Hansen TW, et al. Improved time in range over 1 year is associated with reduced albuminuria in individuals with sensor-augmented insulin pump-treated type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2882-2885. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0909>
29. Lee MH, Paldus B, Vogrin S, et al. Fast-Acting Insulin Aspart Versus Insulin Aspart Using a Second-Generation Hybrid Closed-Loop System in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Open-Label, Crossover Trial. *Diabetes Care.* 2021;44(10):2371-2378. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-0814>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Гирш Яна Владимировна**, д.м.н., профессор [**Yana V. Girsh**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 628412, Тюменская область, ХМАО-Югра, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1 [address: 1, Lenina prospect, Surgut, 628412 Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0283-2428>; Scopus Author ID: 57194569997; eLibrary SPIN: 6683-8810; e-mail: prof.girsh@yandex.ru

Кияев Алексей Васильевич, д.м.н. [**Alexey V. Kiyayev**, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5578-5242>; eLibrary SPIN: 7092-7894; e-mail: thyroend@mail.ru

Словак Мария Александровна [**Maria A. Slovak**, MD]; ORCID: orcid.org/0000-0003-3652-9531; eLibrary SPIN: 3277-6940; e-mail: slovakmaria@yandex.ru

Корнева Ирина Владимировна [**Irina V. Korneva**, MD]; ORCID: orcid.org/0000-0001-8114-0512; eLibrary SPIN: 7879-5342; e-mail: kira63@mail.ru

Промин Иван Александрович [**Ivan A. Promin**, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1193-4856>; eLibrary SPIN: 4023-7975; e-mail: i-promin@yandex.ru

Юсупова Наина Алимхановна [**Naina A. Yusupova**, MD]; ORCID: orcid.org/0000-0003-1864-988; eLibrary SPIN: 4304-0070; e-mail: yusupova.naina08@mail.ru

Савельев Леонид Иосифович, к.м.н. [**Leonid Y. Savelyev**, MD, PhD]; ORCID: orcid.org/0000-0002-5180-6560; Scopus Author ID: 55535477300; eLibrary SPIN: 1427-5514; e-mail: sav7000@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Гирш Я.В., Кияев А.В., Словак М.А., Корнева И.В., Промин И.А., Юсупова Н.А., Савельев Л.И. Сравнительная оценка гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1 типа после перевода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт с использованием систем мониторинга глюкозы в условиях реальной клинической практики // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 458-467. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12838>

TO CITE THIS ARTICLE:

Girsh YV, Kiyayev AV, Slovak MA, Korneva IV, Promin IA, Yusupova NA, Savelyev LI. Comparative assessment of modern parameters of glycemic control in children with type 1 diabetes after switching to fast-acting insulin aspart using Flash Glucose Monitoring in real clinical practice. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(5):458-467. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12838>