

СВЕРХБЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИЙ ИНСУЛИН АСПАРТ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ



© Т.Т. Макеева, М.П. Колтакова, А.А. Федоринин, О.Б. Безлепкина, Д.Н. Лаптев*

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами по сравнению с традиционными ультракороткими аналогами инсулина, однако данные о его эффективности в реальной клинической практике у детей и подростков ограничены.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность сверхбыстродействующего инсулина аспарт в сравнении с ультракороткими аналогами инсулина у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено поперечное исследование 2188 детей и подростков с СД1 в возрасте 1–18 лет. Основные исходы: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и время в целевом диапазоне гликемии (ВЦД, 3,9–10,0 ммоль/л). Статистический анализ включал критерий Манна-Уитни для сравнения групп и многофакторную линейную регрессию для оценки независимых предикторов исходов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Медианный возраст участников составил 12,0 [9,0; 15,0] лет, длительность диабета — 4,3 [2,3; 7,1] года. Многофакторный анализ подтвердил независимую ассоциацию сверхбыстродействующего инсулина со снижением HbA_{1c} на 0,182% (95% ДИ: -0,292; -0,071, $p=0,001$) и увеличением ВЦД на 2,663% (95% ДИ: 1,031; 4,294, $p=0,001$) после коррекции на возраст, длительность диабета и способ доставки инсулина. Наиболее выраженные преимущества наблюдались у подростков 13–18 лет и пациентов с длительностью диабета более 7 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт демонстрирует статистически значимые и клинически релевантные преимущества в гликемическом контроле у детей и подростков с СД1 в реальной клинической практике, поддерживая его более широкое применение в педиатрической популяции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сверхбыстродействующий инсулин; инсулин аспарт; сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет у детей и подростков.

FAST-ACTING INSULIN ASPART IN CHILDREN WITH DIABETES TYPE 1: EFFICACY OF DIFFERENT INSULIN ADMINISTRATION METHODS IN REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE

© Tila T. Makeeva, Maria P. Koltakova, Artem A. Fedorinin, Olga B. Bezlepina, Dmitry N. Laptev*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Fast-acting insulin aspart has superior pharmacokinetic properties compared to traditional rapid-acting insulin analogs, but data on its real-world clinical effectiveness in children and adolescents are limited

AIM: To evaluate the effectiveness of fast-acting insulin aspart compared to rapid-acting insulin analogs in children and adolescents with type 1 diabetes (T1D) under real-world clinical practice conditions.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional study of 2,188 children and adolescents with T1D aged 1–18 years was conducted. Primary outcomes included glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level and time in range (TIR, 3.9–10.0 mmol/L). Statistical analysis involved the Mann-Whitney U test for between-group comparisons and multivariate linear regression to assess independent predictors of outcomes.

RESULTS: The median age of participants was 12.0 [9.0; 15.0] years, with diabetes duration of 4.3 [2.3; 7.1] years. Multivariate analysis confirmed an independent association of fast-acting insulin with 0.182% lower HbA_{1c} (95% CI: -0.292; -0.071, $p=0.001$) and 2.663% higher TIR (95% CI: 1.031; 4.294, $p=0.001$) after adjustment for age, diabetes duration, and insulin delivery method. The most pronounced benefits were observed in adolescents aged 13–18 years and patients with diabetes duration exceeding 7 years.

CONCLUSION: Fast-acting insulin aspart demonstrates statistically significant and clinically relevant advantages in glyce-mic control among children and adolescents with T1D in real-world clinical practice, supporting its broader use in pediatric populations.

KEYWORDS: fast-acting insulin; insulin aspart; type 1 diabetes mellitus; pediatric diabetes.



ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является одним из наиболее распространенных хронических эндокринных заболеваний. Отмечается неуклонное увеличение заболеваемости СД1 во всем мире с ежегодным приростом 2–5% [1, 2]. По данным Международной федерации диабета (IDF), в 2021 г. во всем мире насчитывалось более 1,2 млн детей и подростков с СД1, при этом в России данное заболевание диагностировано более чем у 60 000 детей. Особенностью течения СД1 в детском и подростковом возрасте является высокая вариабельность гликемии, связанная с периодами интенсивного роста, изменениями пищевого поведения, физической активности и гормональными перестройками пубертатного периода [3].

Достижение оптимального гликемического контроля у детей и подростков с СД1 остается одной из наиболее сложных задач современной диабетологии. Согласно международным рекомендациям International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2024 г., целевые значения HbA_{1c} для детей и подростков составляют менее 6,5–7,0%, однако данный показатель достигается лишь у 20–30% пациентов педиатрической популяции [4]. Недостижение целевых значений гликемического контроля в детском возрасте ассоциируется с повышенным риском развития острых и хронических осложнений диабета, включая диабетический кетоацидоз, тяжелые гипогликемии, а также ранние микро- и макрососудистые осложнения [4, 5].

Современная интенсифицированная инсулиноterapia СД1 основана на применении базис-болюсных режимов с использованием аналогов инсулина ультракороткого и длительного действия. Несмотря на значительные достижения в области создания современных аналогов инсулина, постпрандиальная гипергликемия остается одной из наиболее трудно контролируемых составляющих суточного гликемического профиля. Это обусловлено фармакокинетическими особенностями современных аналогов инсулина (инсулин аспарт, инсулин лизпро, инсулин глулизин), которые, несмотря на более быстрое начало действия по сравнению с человеческим инсулином короткого действия, все еще не способны полностью имитировать физиологическую секрецию инсулина в ответ на прием пищи [6, 7].

Стремление к созданию более физиологичных препаратов инсулина привело к разработке сверхбыстродействующих аналогов инсулина, которые характеризуются ускоренным всасыванием из подкожной клетчатки и более быстрым началом действия [8]. Первым представителем данной группы препаратов стал быстродействующий инсулин аспарт (Фиасп, НовоНордиск), который был одобрен для клинического применения в Европе в 2017 г., а в России — в 2019 г. Позже в России был зарегистрирован препарат РинФаст Ник (ООО «Герофарм»), являющийся биосимиляром инсулина Фиасп. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт представляет собой модификацию инсулина аспарт с добавлением никотинамида (витамин В3) и L-аргинина (только для инсулина Фиасп). Никотинамид увеличивает проницаемость сосудистой стенки в месте инъекции, что способствует более быстрому поступлению

инсулина в системный кровоток. L-аргинин обеспечивает локальную вазодилатацию и дополнительно ускоряет абсорбцию препарата. Данный состав позволяет достичь более раннего начала и более активного действия в первые 30 минут после введения по сравнению с обычным инсулином аспарт [9–13].

Клинические исследования сверхбыстродействующего инсулина аспарт в педиатрической популяции ограничены и в большинстве случаев фокусируются на традиционных показателях гликемического контроля, таких как гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) [14]. Вместе с тем, внедрение систем непрерывного мониторингирования гликемии (НМГ) изменило подходы к оценке качества гликемического контроля при СД1. Использование показателей НМГ для оценки эффективности различных режимов инсулинотерапии представляется особенно актуальным в педиатрической практике, поскольку позволяет объективно оценить качество гликемического контроля в условиях высокой вариабельности гликемии, характерной для детского возраста [15–19].

Кроме того, существует недостаток данных о реальной клинической практике (real-world evidence) применения сверхбыстродействующих аналогов инсулина у детей, которые могли бы дополнить результаты контролируемых исследований и предоставить информацию об эффективности данных препаратов в условиях рутинной клинической практики. Особенно актуальным представляется изучение дифференциальных эффектов сверхбыстродействующих аналогов инсулина при различных способах доставки, поскольку данный вопрос недостаточно изучен в педиатрической популяции, при этом имеются предварительные данные о большей эффективности у пациентов на помповой терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить показатели гликемического контроля по данным НМГ у детей и подростков с СД1, получающих терапию сверхбыстродействующим аналогом инсулина аспарт, и аналогами инсулина ультракороткого действия в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Проведено одноцентровое поперечное исследование на базе Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России в период с января 2020 по декабрь 2024 гг. Данный период был выбран с учетом регистрации сверхбыстродействующего инсулина аспарт в Российской Федерации в 2019 г. и необходимости накопления достаточного клинического опыта его применения в педиатрической практике. Дети с 1 года включались в исследование после 02.10.2020.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Критерии включения

В исследование включались дети и подростки, соответствовавшие следующим критериям:

- 1) возраст от 1 года до 17 лет на момент включения в исследование;
- 2) диагноз СД1, верифицированный согласно критериям ВОЗ/ISPAD [20];
- 3) длительность заболевания не менее 6 месяцев от момента манифестации СД1;
- 4) инсулинотерапия аналогами инсулина в режиме базис-болюс (множественные инъекции инсулина (МИИ) или непрерывная подкожная инфузия инсулина (НПИИ)) без изменений в течение не менее 3 мес до включения в исследование;
- 5) наличие данных НМГ продолжительностью не менее 14 дней в течение последних 3 мес.

Критерии исключения

Из исследования исключались пациенты со следующими характеристиками:

- 1) другие формы диабета: MODY-диабет, неонатальный диабет и др.;
- 2) нестабильная инсулинотерапия: изменения в схеме инсулинотерапии (тип инсулина, способ введения) в течение 3 мес до включения в исследование;
- 3) неполные данные НМГ: менее 70% времени ношения сенсора или менее 14 дней мониторингования;
- 4) тяжелые сопутствующие заболевания: острые инфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования;
- 5) прием препаратов, влияющих на гликемию: системные глюкокортикостероиды, иммуносупрессанты;
- 6) психические расстройства: выраженные когнитивные нарушения, препятствующие соблюдению режима терапии.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Сплошной.

Дизайн исследования

Одноцентровое наблюдательное поперечное одно-выборочное нерандомизированное неослепленное.

Методы

Для каждого участника исследования собирались следующие анамнестические, клинические и антропометрические данные: возраст манифестации СД1, длительность заболевания, история инсулинотерапии (вид, схема, дозировки), рост, вес, индекс массы тела.

Лабораторные показатели включали оценку HbA_{1c} , который определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на анализаторе Bio-Rad D-10 (США). Референсные значения: 4,0–6,0% (20–42 ммоль/моль). Целевые значения для детей с СД1: <7,0% (<53 ммоль/моль).

Непрерывный мониторинг глюкозы

В исследовании использовались данные различных систем НМГ, включая FreeStyle Libre (Abbott), FreeStyle Libre 2 (Abbott) и Guardian (Medtronic). Все системы обеспечивают измерение глюкозы в интерстициальной жидкости с интервалом 1–5 минут и сохранение данных за период до 90 дней.

Критерии качества данных НМГ:

- минимальная продолжительность мониторингования: 14 дней;
- минимальное покрытие данных: 70% времени;
- отсутствие технических неисправностей сенсора;
- корректная калибровка системы (при необходимости).

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка

Различие в уровне HbA_{1c} между группами пациентов, получающих сверхбыстродействующий инсулин аспарт и стандартные аналоги инсулина ультракороткого действия.

Вторичные конечные точки

1. Время в целевом диапазоне (ВЦД): различие в ВЦД между группами.
2. Безопасность: частота гипогликемических эпизодов — время ниже целевого диапазона (ВНД) <3,9 ммоль/л.
3. Время выше целевого диапазона (ВВД): различие в ВВД между группами.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась в Python 3.10.2 с использованием открытой библиотеки statsmodels 0.14.5 (statsmodels: Econometric and statistical modeling with python.» Proceedings of the 9th Python in Science Conference. 2010) и SciPy 1.16.1 (<https://scipy.org/>). Непрерывные переменные представлены как медиана с интерквартильным размахом $Me [Q1; Q3]$ в случае ненормального распределения или как среднее (средняя арифметическая) \pm стандартное отклонение при нормальном распределении. Категориальные переменные представлены как абсолютные и относительные частоты (%).

Сравнительный анализ для непрерывных переменных проводился с использованием теста Манна-Уитни для категориальных переменных с применением теста χ^2 Пирсона. Статистическая значимость была установлена на уровне $p=0,05$.

Для выявления независимых предикторов HbA_{1c} и ВЦД строились модели множественной линейной регрессии.

Многофакторный анализ

Для оценки независимых предикторов эффективности сверхбыстродействующего инсулина аспарт в отношении основных параметров гликемического контроля (HbA_{1c} , ВЦД) построены модели множественной линейной регрессии методом пошагового включения переменных (stepwise) с включением следующих ковариат:

- возраст;
- длительность СД1;
- уровень HbA_{1c} ;
- метод инсулинотерапии (МИИ/НПИИ).

Критерии включения переменных в модель:

- уровень значимости для включения: $p < 0,05$;
- уровень значимости для исключения: $p > 0,10$;
- проверка мультиколлинеарности: фактор увеличения дисперсии (VIF) <5.

Таблица 1. Характеристики участников исследования

Показатель	Все пациенты (n=2188)	ИУКД (n=1305)	ИСБД (n=883)	p-значение
Демографические характеристики				
Возраст, лет	12 [9; 15]	12,0 [8,9; 15,0]	12,1 [9,0; 15,1]	0,732
Длительность СД1, лет	4,3 [2,3; 7,1]	4,1 [2,2; 7,1]	4,6 [2,6; 7,2]	0,008
Пол, мальчики, n (%)	1267 (52,1)	769 (52,2)	498 (51,8)	0,831
ИМТ, кг/м ²	19,1 [16,8; 21,5]	19,0 [16,7; 21,4]	19,2 [16,9; 21,6]	0,087
ИМТ SDS	0,15 [-0,68; 1,02]	0,13 [-0,71; 0,98]	0,18 [-0,65; 1,07]	0,342
Характеристики инсулинотерапии				
НПИИ, n (%)	891 (40,7)	472 (36,2)	419 (47,5)	<0,001
Длительность НПИИ, лет*	3,7 [1,9; 6,6]	3,7 [1,9; 6,4]	3,5 [2,0; 6,8]	0,507
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	0,87 [0,69; 1,08]	0,86 [0,68; 1,06]	0,89 [0,71; 1,10]	0,025
Базальный инсулин, %	45,0 [39,0; 51,0]	45,2 [39,2; 51,2]	44,8 [38,8; 50,8]	0,234

Примечание. Данные представлены как Ме [Q1; Q3] для количественных переменных и как абсолютное число (%) для качественных переменных. *Только для пациентов, использующих ППИИ (n=891). Для сравнения групп использовался U-критерий Манна-Уитни для непрерывных переменных и критерий χ^2 для категориальных переменных. SDS — стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела; ИУКД — инсулин ультракороткого действия; ИСБД — сверхбыстродействующий инсулин (аспарт); МПИИ — множественные инъекции инсулина; НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России (выписка из протокола №17 от 23.10.2019). Все родители или законные представители пациентов, а также участники в возрасте старше 15 лет подписывали информированное согласие до включения в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики участников исследования

В исследование были включены 2188 детей и подростков с СД1 в возрасте от 1 года до 17 лет включительно. Медианный возраст участников составил 12,0 [8,9; 15,0] лет, медианная длительность заболевания — 4,3 [2,3; 7,1] года. Средний возраст манифестации диабета составил 6,6 [3,7; 9,2] года. Из общего числа пациентов 891 (40,7%) использовал НПИИ, а 1297 (59,3%) находились на режиме МПИИ. Медианная длительность помповой терапии среди пациентов, использующих НПИИ, составила 3,7 [1,9; 6,5] года.

Базовые характеристики пациентов в зависимости от типа используемого болюсного инсулина представлены в таблице 1. Пациенты, получающие сверхбыстродействующий инсулин аспарт, имели статистически значимо большую длительность диабета по сравнению с пациентами, получающими обычные быстродействующие аналоги: 4,6 [2,6; 7,2] против 4,1 [2,2; 7,1] года, $p=0,008$). Данное различие было более выражено в подгруппе пациентов, использующих МПИИ (3,1 [1,7; 5,8] и 3,4 [2,0; 6,3] года, $p=0,013$), в то время как в подгруппе НПИИ различия не достигали статистической значимости (6,0 [3,8; 8,6] и 5,5 [3,5; 8,1] года, $p=0,176$). По остальным демографическим показателям (возраст, пол, ИМТ) группы были сопоставимы (все $p>0,05$).

Основные результаты

Сравнительные результаты показателей гликемического контроля представлены в таблице 2.

Анализ основных гликемических показателей в общей популяции продемонстрировал статистически значимые различия между группами сравнения. Медианный уровень HbA_{1c} у пациентов, получавших сверхбыстродействующий инсулин аспарт, составил 7,5% [6,8; 8,4], что было статистически значимо ниже по сравнению с группой ультракоротких аналогов инсулина — 7,6% [6,8; 8,7] ($p=0,002$).

Время в целевом диапазоне гликемии (ВЦД, 3,9–10,0 ммоль/л) также продемонстрировало статистически значимые различия: в группе сверхбыстродействующего инсулина аспарт медианное значение ВЦД составило 59,0% [45,0; 72,0] против 56,0% [41,0; 71,0] в группе ультракоротких аналогов ($p=0,004$).

После коррекции на возраст и длительность СД1 различия между группами сохранились и стали еще более выраженными. Скорректированный уровень HbA_{1c} составил 7,4% [6,8; 8,4] в группе сверхбыстродействующего инсулина против 7,7% [6,9; 8,6] в группе сравнения ($p<0,001$). Аналогично, скорректированное ВЦД было статистически значимо выше в группе сверхбыстродействующего инсулина: 60,0% [45,4; 71,5] против 57,2% [41,7; 69,2] ($p<0,001$). Анализ эффекта сверхбыстродействующего аналога в зависимости от способа введения инсулина (рис. 1, табл. 2) показал, что преимущества сверхбыстродействующего аналога в отношении основных показателей гликемического контроля наблюдались только у пациентов, использующих НПИИ ($p=0,004$ и $p=0,005$ для HbA_{1c} и ВЦД соответственно), при этом более высокий показатель ВЦД в этой группе сопровождался статистически значимо меньшим ВВД ($p=0,030$) при сопоставимом ВНД ($p=0,763$). Однако после коррекции показателей ВЦД и HbA_{1c} на длительность СД1 и возраст пациентов статистически значимые различия в пользу сверхбыстродействующего инсулина

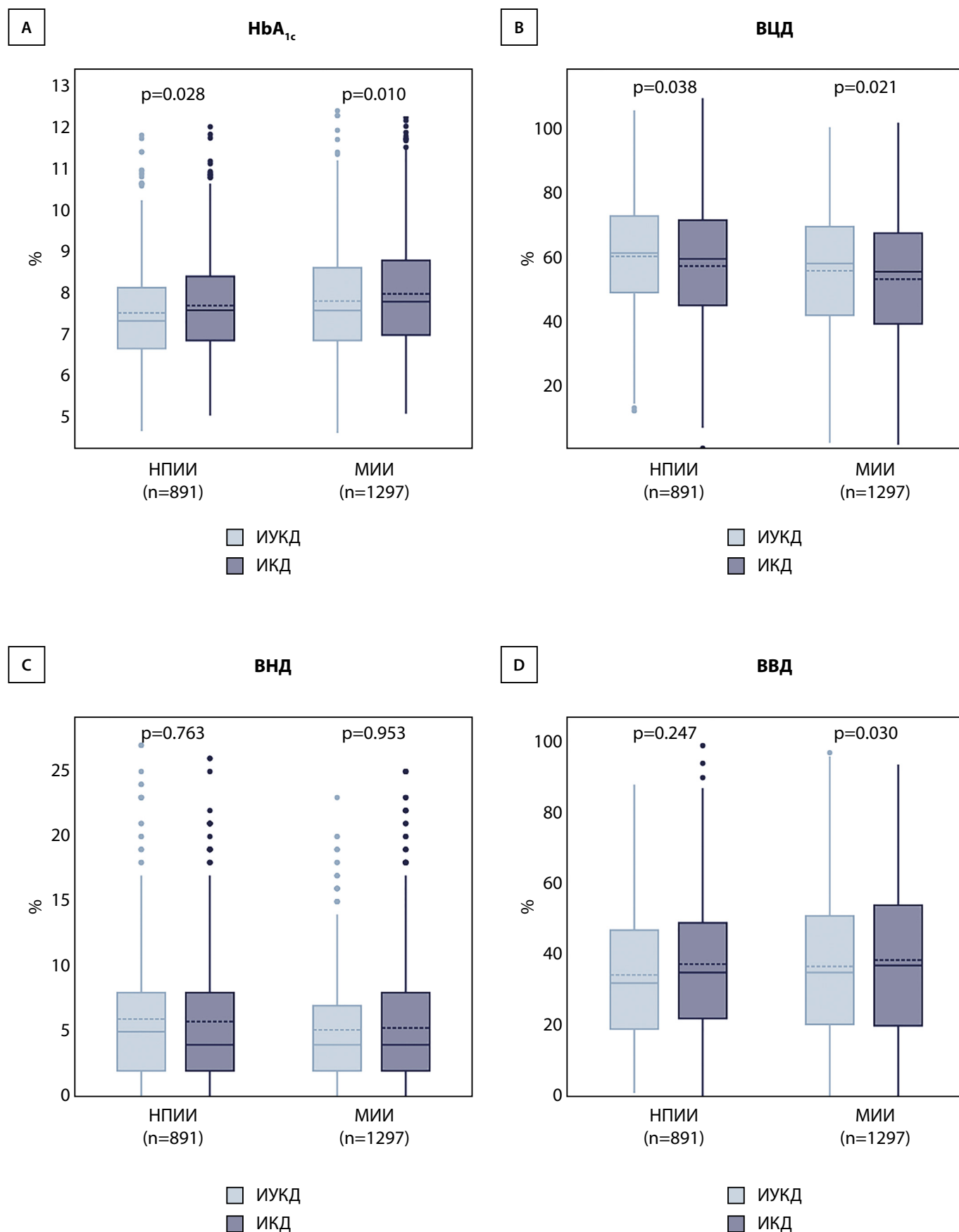


Рисунок 1. Показатели гликемического контроля по типу инсулина и способу введения (А — гликированный гемоглобин; В, С, D — время в целевом диапазоне, ниже и выше целевого диапазона).

Примечание. Данные о 2188 пациентах представлены в виде медианы (сплошная линия), среднего (пунктир) и 1 и 3 квантилей. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ВВД — время выше диапазона >10 ммоль/л; ВНД — время ниже диапазона <3,9 ммоль/л; ВЦД — время в целевом диапазоне 3,9 — 10,0 ммоль/л; МИИ — множественные инъекции инсулина; НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина; ИКД — инсулин короткого действия; ИУКД — инсулин ультракороткого действия.

были отмечены в обеих группах инсулинотерапии (МИИ: $p=0,028$ и $p=0,038$; НПИИ: $p=0,01$ и $p=0,021$ для HbA_{1c} и ВЦД, соответственно).

Анализ по возрастным группам и длительности заболевания

Для более глубокого понимания эффективности сверхбыстродействующего аналога инсулина был проведен анализ в различных возрастных подгруппах (табл. 3). Результаты показали, что наиболее выраженные различия наблюдались в группе подростков

13–17 лет. В этой возрастной категории применение сверхбыстродействующего инсулина аспарт ассоциировалось с более низким медианным уровнем HbA_{1c} по сравнению с группой, получающей ультракороткие аналоги (соответственно 7,8% [7,0; 8,7] и 8,1% [7,2; 9,3] ($p=0,004$). В школьной возрастной группе (7–12 лет) также наблюдались статистически значимые различия: HbA_{1c} составил 7,4% [6,8; 8,4] в группе сверхбыстродействующего инсулина против 7,7% [6,9; 8,6] в группе сравнения ($p=0,013$), хотя различия в ВЦД не достигли статистической значимости ($p=0,162$). У детей дошкольного

Таблица 2. Сравнение показателей гликемического контроля по типу инсулина и способу введения

Показатель	Все пациенты (n=2188)			МИИ (n=1297)			НПИИ (n=891)		
	ИУКД (n=1305)	ИСБД (n=883)	p	ИУКД (n=833)	ИСБД (n=464)	p	ИУКД (n=472)	ИСБД (n=419)	p
Первичные конечные точки									
HbA_{1c} , %	7,6 [6,8; 8,7]	7,5 [6,8; 8,4]	0,002	7,6 [6,8; 8,8]	7,5 [6,8; 8,4]	0,125	7,7 [6,9; 8,6]	7,4 [6,7; 8,3]	0,004
HbA_{1c} *, %	7,7 [6,9; 8,6]	7,4 [6,8; 8,4]	<0,001	7,8 [7,0; 8,8]	7,6 [6,9; 8,6]	0,028	7,6 [6,9; 8,4]	7,3 [6,7; 8,1]	0,01
ВЦД (3,9–10,0 ммоль/л), %	56,0 [41,0; 71,0]	59,0 [45,0; 72,0]	0,004	57,0 [39,0; 72,0]	58,0 [43,0; 73,0]	0,167	56,0 [43,0; 69,0]	61,0 [47,0; 71,0]	0,005
ВЦД* (3,9–10,0 ммоль/л), %	57,2 [41,7; 69,0]	60,0 [45,4; 71,5]	p<0,001	55,8 [39,6; 67,7]	58,4 [42,4; 69,8]	0,038	59,8 [45,4; 71,7]	61,6 [49,5; 72,9]	0,021
Вторичные конечные точки									
ВНД (<3,9 ммоль/л), %	4,0 [2,0; 8,0]	4,0 [2,0; 8,0]	0,604	4,0 [2,0; 8,0]	4,0 [2,0; 7,0]	0,763	4,0 [2,0; 8,0]	5,0 [2,0; 8,0]	0,953
ВВД (>10 ммоль/л), %	36,0 [21,0; 53,0]	34,0 [20,0; 49,0]	0,015	37,0 [20,0; 54,0]	35,0 [20,6; 51,0]	0,247	35,0 [22,0; 49,0]	32,0 [19,0; 47,0]	0,03

Примечание. Данные представлены как Ме [Q1; Q3]; * — с коррекцией на длительность СД1 и возраст. Для сравнения групп использовался U-критерий Манна-Уитни.

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ВВД — время выше диапазона >10 ммоль/л; ВНД — время ниже диапазона <3,9 ммоль/л; ВЦД — время в целевом диапазоне 3,9 — 10,0 ммоль/л; ИУКД — инсулин ультракороткого действия; ИСБД — сверхбыстродействующий инсулин (аспарт).

Таблица 3. Анализ эффективности по возрастным группам и длительности сахарного диабета 1 типа (n=2188)

	n	HbA _{1c} %			ВЦД, %		
		ИУКД	ИСБД	p	ИУКД	ИСБД	p
Анализ по возрасту							
Дошкольники (1–6 лет)	298	7,1 [6,5; 7,8]	7,1 [6,6; 7,8]	0,897	66,0 [51,5; 77,0]	67,0 [50,0; 77,0]	0,98
Школьники (7–12 лет)	977	7,7 [6,9; 8,6]	7,4 [6,8; 8,4]	0,013	60,0 [44,0; 73,0]	62,0 [48,0; 73,0]	0,162
Подростки (13–17 лет)	913	8,1 [7,2; 9,3]	7,8 [7,0; 8,7]	0,004	51,0 [35,0; 64,0]	55,0 [40,0; 69,0]	0,002
Анализ по длительности СД1							
Менее 3 лет	746	7,3 [6,5; 8,2]	7,1 [6,4; 7,9]	0,073	65,0 [46,0; 77,0]	67,0 [51,0; 79,0]	0,223
От 3 до 7 лет	869	7,7 [6,9; 8,6]	7,4 [6,8; 8,3]	0,03	57,0 [44,0; 69,0]	61,0 [47,0; 72,0]	0,028
Более 7 лет	573	8,3 [7,4; 9,3]	7,9 [7,3; 8,7]	0,005	47,0 [33,0; 58,8]	52,0 [39,0; 63,0]	0,006

Примечание. Данные представлены как Ме [Q1; Q3]. Для сравнения групп использовался U-критерий Манна-Уитни.

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ВЦД — время в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л; ИУКД — инсулин ультракороткого действия; ИСБД — сверхбыстродействующий инсулин (аспарт); СД1 — сахарный диабет 1 типа.

возраста (1–6 лет) статистически значимых различий в основных гликемических показателях выявлено не было (HbA_{1c} : $p=0,897$; ВЦД: $p=0,98$).

Особенностью групп исследования стало то, что пациенты, получающие сверхбыстродействующий аналог инсулина, имели большую длительность диабета по сравнению с группой ультракоротких аналогов (табл. 1). Стратификация по длительности заболевания показала, что большая эффективность от применения сверхбыстродействующего инсулина получают пациенты с большей длительностью диабета. В подгруппе с длительностью СД1 более 7 лет медианный уровень HbA_{1c} снизился с 8,3% [7,4; 9,3] до 7,9% [7,3; 8,7] ($p=0,005$), а время в целевом диапазоне увеличилось с 47,0% [33,0; 58,8] до 52,0% [39,0; 63,0] ($p=0,006$). У пациентов с длительностью диабета 3–7 лет также наблюдались положительные изменения: HbA_{1c} снизился с 7,7% [6,9; 8,6] до 7,4% [6,8; 8,3] ($p=0,03$), ВЦД увеличился с 57,0% [44,0; 69,0] до 61,0% [47,0; 72,0] ($p=0,028$). В группе пациентов с длительностью диабета менее 3 лет статистически значимых различий в уровне HbA_{1c} и ВЦД не выявлено ($p=0,073$ и $p=0,223$ соответственно).

Многофакторный анализ

Для выявления независимых предикторов основных показателей гликемического контроля были построены модели множественной линейной регрессии. Обе модели (для HbA_{1c} и ВЦД) продемонстрировали статистическую значимость и объясняли примерно 11% дисперсии исследуемых показателей (табл. 4).

Применение сверхбыстродействующего инсулина по сравнению с ультракороткими аналогами инсулина независимо ассоциировалось со снижением HbA_{1c} на 0,18% (95% ДИ: -0,29; -0,07, $p=0,001$) и увеличением ВЦД на 2,7% (95% ДИ: 1,03; 4,29, $p=0,001$). Использование помповой инсулинотерапии по сравнению с режимом множественных инъекций независимо ассоциировалось с лучшим гликемическим контролем как в отношении HbA_{1c} (β -коэффициент -0,32, 95% ДИ: -0,44; -0,21, $p<0,001$), так и в отношении ВЦД (β -коэффициент 4,38, 95% ДИ: 2,68; 6,08, $p<0,001$).

Безопасность

Анализ показателей безопасности не выявил статистически значимых различий между группами в частоте гипогликемических эпизодов. Время ниже целевого диапазона (ВНД, $<3,9$ ммоль/л) составило 4,0% [2,0; 8,0] в группе сверхбыстродействующего инсулина против 4,0% [2,0; 8,0] в группе сравнения ($p>0,05$). Время выше целевого диапазона (ВВД, $>10,0$ ммоль/л) статистически значимо не различалось между группами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты и их клиническая значимость

Настоящее исследование включало 2188 детей и подростков с СД1, что представляет одно из наиболее крупных исследований реальной клинической практики применения сверхбыстродействующего инсулина аспарт в педиатрической популяции. Полученные результаты демонстрируют статистически значимо лучшие ключевые показатели гликемического контроля при использовании сверхбыстродействующего инсулина аспарт по сравнению с традиционными ультракороткими аналогами инсулин.

В нашем исследовании показано, что применение сверхбыстродействующего инсулина аспарт связано с более низким уровнем HbA_{1c} и большим ВЦД независимо от возраста, длительности заболевания и способа введения инсулина, что подтверждает истинный терапевтический эффект сверхбыстродействующего инсулина (эффект при многофакторном анализе: -0,18% для HbA_{1c} и +2,7% для ВЦД). Согласно общепринятым подходам, клинически значимым считается увеличение ВЦД на 3% [21], таким образом полученные результаты можно расценивать как клинически значимое улучшение гликемического контроля. Каждые 5% снижения времени в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л ассоциируются с увеличением риска развития диабетической ретинопатии на 18% [22]. Таким образом, достигнутое в нашем исследовании улучшение ВЦД можно экстраполировать на снижение риска микрососудистых осложнений на 5–10%, что является значимым достижением для педиатрической популяции.

Таблица 4. Результаты множественной линейной регрессии

Предиктор	HbA _{1c} модель		ВЦД модель	
	β -коэффициент [95% ДИ]	p	β -коэффициент [95% ДИ]	p
Длительность СД1, лет	0,08 (0,06; 0,1)	<0,001	-1,49 (-1,77; -1,2)	<0,001
Возраст, лет	0,07 (0,05; 0,09)	<0,001	-0,66 (-0,9; -0,42)	<0,001
НПИИ vs МИИ	-0,32 (-0,44; -0,21)	<0,001	4,38 (2,68; 6,08)	<0,001
Сверхбыстродействующий vs ультракороткий инсулин	-0,18 (-0,29; -0,07)	0,001	2,7 (1,03; 4,29)	0,001
R ²	0,111		0,107	
Скорректированный R ²	0,109		0,106	
F-статистика	68,17		65,55	
p-значение модели	<0,001		<0,001	

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации ($p<0,05$); HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ВЦД — время в целевом диапазоне 3,9 — 10,0 ммоль/л; ДИ — доверительный интервал; МИИ — множественные инъекции инсулина; НПИИ — непрерывная подкожная инфузия инсулина; СД1 — сахарный диабет 1 типа.

Сравнение с существующими данными литературы

Результаты нашего исследования хорошо согласуются с данными, полученными в контролируемых клинических исследованиях, но превосходят их по масштабу и репрезентативности для реальной клинической практики. В рандомизированном контролируемом исследовании ONSET 7, проведенном среди взрослых пациентов, применение сверхбыстродействующего инсулина аспарт ассоциировалось со снижением постпрандиальной гликемии на 0,3–0,4 ммоль/л по сравнению с инсулином аспарт [13]. Наше исследование переносит эти выводы на педиатрическую популяцию и демонстрирует, что преимущества сверхбыстродействующего инсулина сохраняются в условиях реальной клинической практики.

Исследование ONSET PEDS, включившее всего 143 ребенка, показало схожие тенденции в улучшении постпрандиального гликемического контроля, но не обладало достаточной статистической мощностью для выявления различий в интегральных показателях, таких как HbA_{1c} [13]. Наше исследование, благодаря значительно большему размеру выборки, смогло продемонстрировать статистически значимые различия не только в основных гликемических показателях, но и провести детальный подгрупповой анализ.

Механизмы улучшения гликемического контроля

Превосходство сверхбыстродействующего инсулина аспарт объясняется его уникальными фармакокинетическими свойствами, которые особенно важны в педиатрической популяции. Добавление никотинамида и L-аргинина в состав препарата ускоряет всасывание инсулина из подкожного депо, что приводит к достижению пиковой концентрации на 5–10 минут раньше по сравнению с традиционными ультракороткими аналогами [9]. Эта, казалось бы, небольшая разница во времени действия имеет принципиальное значение для контроля постпрандиальной гликемии.

У детей и подростков характер питания часто непредсказуем, с преобладанием продуктов с высоким гликемическим индексом, что создает дополнительные сложности для достижения оптимального гликемического контроля. Более быстрое начало действия сверхбыстродействующего инсулина позволяет лучше соответствовать физиологическому профилю секреции инсулина, особенно в начальной фазе постпрандиального ответа. Это объясняет, почему в нашем исследовании наиболее выраженные преимущества наблюдались именно в показателе времени в целевом диапазоне, который наиболее чувствителен к постпрандиальным колебаниям гликемии.

Особенности подгруппового анализа

Результаты подгруппового анализа раскрывают важные клинические нюансы применения сверхбыстродействующего инсулина в различных категориях пациентов. Наиболее выраженные преимущества в группе подростков 13–18 лет можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, подростковый период характеризуется физиологической инсулинорезистентностью, связанной с пубертатными гормональными изменениями, что требует более высоких доз инсулина и создает предпосыл-

ки для больших постпрандиальных подъемов гликемии. Во-вторых, образ жизни подростков часто характеризуется нерегулярным питанием и сниженной приверженностью к лечению, что делает более быстрое начало действия инсулина особенно важным [22].

Интересным представляется наблюдение о том, что преимущества сверхбыстродействующего инсулина становятся более выраженными с увеличением длительности заболевания. У пациентов с длительностью диабета более 7 лет различия в HbA_{1c} и ВЦД были наиболее значительными. Это можно объяснить прогрессивным снижением остаточной секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, что делает экзогенную инсулинотерапию единственным источником инсулина и повышает значимость оптимизации его фармакокинетических свойств [23].

Анализ эффективности в зависимости от способа введения инсулина показал, что преимущества сверхбыстродействующего инсулина сохраняются как на помповой инсулинотерапии, так и на режиме множественных инъекций. Это важное наблюдение, поскольку указывает на то, что улучшение гликемического контроля обусловлено именно фармакологическими свойствами препарата, а не особенностями его введения. В то же время у пациентов, использующих НППИИ, наблюдались несколько лучшие показатели гликемического контроля при использовании сверхбыстродействующего инсулина аспарт, что вероятно обусловлено лучшими фармакодинамическими показателями при использовании НППИИ [24].

Значение для клинической практики

Полученные результаты имеют важное практическое значение для ведения детей и подростков с СД1. Улучшение гликемического контроля, продемонстрированное в нашем исследовании, может способствовать достижению целевых значений HbA_{1c} , рекомендованных международными и отечественными эндокринологическими ассоциациями. Согласно современным рекомендациям ISPAD, целевой уровень HbA_{1c} для детей и подростков составляет менее 6,5–7,0%, однако достижение этого целевого показателя остается серьезным вызовом в реальной клинической практике.

Особую ценность представляет тот факт, что улучшение гликемического контроля достигается без увеличения риска гипогликемических эпизодов. Анализ времени ниже целевого диапазона не выявил статистически значимых различий между группами, что указывает на безопасность применения сверхбыстродействующего инсулина в педиатрической популяции. Это особенно важно, учитывая, что гипогликемии у детей могут иметь более серьезные последствия для развивающегося организма.

Ограничения исследования

Несмотря на значительные преимущества настоящего исследования, необходимо учитывать ряд его ограничений при интерпретации результатов. Поперечный дизайн исследования не позволяет установить причинно-следственные связи между типом применяемого инсулина и наблюдаемыми различиями в гликемическом контроле. Пациенты, переведенные на сверхбыстродействующий инсулин, изначально могли иметь лучшую

приверженность к лечению или получали более интенсивное медицинское наблюдение, что могло повлиять на результаты.

Потенциальное смещение при отборе пациентов также может ограничивать интерпретацию результатов. Решение о переводе пациента на сверхбыстродействующий инсулин могло приниматься врачами на основании клинических характеристик, которые не были полностью учтены в многофакторном анализе. Например, пациенты с выраженными постпрандиальными подъемами гликемии могли преимущественно переводиться на новый препарат, что создает предпосылки для более выраженного ответа на лечение.

Еще одним ограничением является возможное влияние не оцененных факторов, таких как социально-экономический статус семьи, уровень образования родителей, доступность медицинской помощи и особенности питания. Эти факторы могут влиять на качество гликемического контроля, но не были включены в анализ из-за отсутствия соответствующих данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование представляет убедительные доказательства преимуществ сверхбыстродействующего инсулина аспарт в реальной клинической практике ведения детей и подростков с СД1. Статистически и клинически значимое улучшение как HbA_{1c}, так и ВЦД, достигнутое без увеличения риска гипогликемий, поддерживает более широкое внедрение этого препарата в педиатрическую практику.

Результаты подгруппового анализа позволяют идентифицировать категории пациентов, которые получат максимальную пользу от перехода на сверхбыстродействующий инсулин, что способствует персонализированному подходу к лечению. Особенно важным представляется выраженный эффект в группе подростков, где достижение оптимального гликемического контроля традиционно представляет наибольшие трудности.

Полученные данные вносят вклад в доказательную базу применения сверхбыстродействующих инсулинов в педиатрической практике и могут служить основой для обновления клинических рекомендаций и протоколов лечения СД1 у детей и подростков.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках исполнения государственного задания №123021000040-9.

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

Участие авторов. Макеева Т.Т. — сбор и обработка материалов, редактирование текста; Безлепкина О.Б. — внесение финальных коррективов, утверждение рукописи для публикации; Лаптев Д.Н. — идея, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Колтакова М.П. — сбор и обработка материалов, редактирование текста; Федоринин А.А. — сбор и обработка материалов, редактирование текста. 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

- Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):481–497. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011>
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002–2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419–1429. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1610187>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №25. — С. 1–157. [Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(25):1–157. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
- de Bock M, Agwu JC, Deabreu M, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Glycemic Targets. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(6):546–554. doi: <https://doi.org/10.1159/000543266>
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643–53. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052187>
- Cengiz E, Danne T, Ahmad T, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Insulin and Adjunctive Treatments in Children and Adolescents with Diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(6):584–614. doi: <https://doi.org/10.1159/000543169>
- Hermansen K, Bohl M, Schioldan AG. Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience. *Drugs*. 2016;76(1):41–74. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0500-0>
- Суплотова Л.А., Тилкиян А.Ш. Сверхбыстрые инсулины: фармакологические свойства и их влияние на клинические аспекты // *Медицинский совет*. — 2024. — Т. 18. — №13. — С. 146–154. [Suplotova LA, Tilkiyan AS. Ultrafast-acting insulin: pharmacological properties and their impact on clinical aspects. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(13):146–154. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/ms2024-262>
- Heise T, Pieber TR, Danne T, et al. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(5):551–559. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0514-8>
- 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>
- 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>
- 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>
- Bode BW, Iotova 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>

14. Danne T, Philotheou A, Goldman D, et al. A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia assessed using continuous glucose monitoring in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes*. 2013;14(8):593–601. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12051>
15. Гирш Я.В., Кияев А.В., Словак М.А., и др. Сравнительная оценка гликемического контроля у детей с сахарным диабетом 1 типа после перевода на сверхбыстродействующий инсулин аспарт с использованием систем мониторингирования глюкозы в условиях реальной клинической практики // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №5. — С. 458–467. [Girsh YV, Kiyayev AV, Slovak MA, et al. 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. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12838>
16. 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/dci19-0028>
17. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400–405. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1444>
18. Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:178–192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.005>
19. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(1):42–57. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00319-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00319-9)
20. Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(6):529–545. doi: <https://doi.org/10.1159/000543035>
21. Shah VN, Kanapka LG, Akturk HK, et al. Time in Range Is Associated with Incident Diabetic Retinopathy in Adults with Type 1 Diabetes: A Longitudinal Study. *Diabetes Technol Ther*. 2024;26(4):246–251. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0486>
22. Cengiz E, Danne T, Ahmad T, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Insulin and Adjunctive Treatments in Children and Adolescents with Diabetes. *Horm Res Paediatr*. 2024;97(6):584–614. doi: <https://doi.org/10.1159/000543169>
23. Романенкова Е.М., Зуфарова Ю.М., Сорокин Д.Ю., и др. Профиль островковых аутоантител и остаточная функция бета-клеток в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №3. — С. 204–212. [Romanenkova EM, Zufarova YM, Sorokin DY, et al. Islet autoantibody profile and residual beta-cell function depending on the age of onset of type 1 diabetes mellitus in children. *Diabetes mellitus*. 2023;26(3):204–212. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12955>
24. Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(2):155–172. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00834-5>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лаптев Дмитрий Никитич**, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; WoS Researcher ID: O-1826-2013; Scopus Author ID: 24341083800; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Макеева Тила Тимуровна, н.с. [Tila T. Makeeva, MD, researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0630-936X>; eLibrary SPIN: 4357-4926; e-mail: shmushkovich_til@mail.ru

Колтакова Мария Павловна [Mariya P. Koltakova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6178-2016>; eLibrary SPIN: 6587-8541; e-mail: koltakova.mariya@endocrincentr.ru

Федоринин Артем Альбертович [Artem A. Fedorinin, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-0974>; Researcher ID: rid97643; Scopus Author ID: 57224524155; e-mail: artem_fedor@mail.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; Researcher ID: B-6627-2017; Scopus Author ID: 6507632848; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Макеева Т.Т., Колтакова М.П., Федоринин А.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н. Сверхбыстродействующий инсулин аспарт у детей с сахарным диабетом 1 типа: эффективность при различных способах введения инсулина в условиях реальной клинической практики // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №6. — С. 558–567. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13395>

TO CITE THIS ARTICLE:

Makeeva TT, Koltakova MP, Fedorinin AA, Bezlepkina OB, Laptev DN. Fast-acting insulin aspart in children with diabetes type 1: efficacy of different insulin administration methods in real-world clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(6):558–567. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13395>