

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ ЭНДОТОКСИН-СВЯЗЫВАЮЩИХ СИСТЕМ, МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Яцков И. А.<sup>1</sup>, Дворянчиков Я. В.<sup>2</sup>, Белоглазов В. А.<sup>1</sup>, Деунежева С. М.<sup>2</sup>, Агеева Е. С.<sup>1</sup>,

Репинская И. Н.<sup>1,3</sup>, Загидуллина Э. Р.<sup>1</sup>, Кумельский Е. Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>Государственный научный центр Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И. И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117292, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва, Россия

<sup>3</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», 295017, ул. Киевская 69, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Яцков Игорь Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины №2, Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: egermd@yandex.ru

**For correspondence:** Igor A. Yatskov, PhD, Associate Professor of Department of Internal Medicine №2, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: egermd@yandex.ru

### Information about authors:

**Yatskov I. A.**, <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>  
**Dvoryanchikov Ya.V.**, <https://orcid.org/0000-0002-2541-3747>  
**Beloglazov V. A.**, <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>  
**Deunezhewa S. M.**, <https://orcid.org/0000-0002-3104-3412>  
**Ageeva E. S.**, <https://orcid.org/0000-0003-4590-3580>  
**Repinskaya I. N.**, <https://orcid.org/0000-0001-6200-1699>  
**Zagidullina E. R.**, <https://orcid.org/0009-0005-9693-5461>  
**Kumelsky E. D.**, <https://orcid.org/0000-0001-5090-4516>

### РЕЗЮМЕ

Открытие инсулина канадскими врачами Фредериком Бантингом и Чарльзом Бестом навсегда изменило отношение врачей и пациентов к ранее неизлечимому заболеванию. До этого великого события пациенты с сахарным диабетом первого типа (СД1) неминуемо погибали от диабетического кетоацидоза. Цель. Оценить различия в уровнях провоспалительных цитокинов, маркеров ангиогенеза, гликированного гемоглобина, микроальбуминурии и липидного профиля у пациентов на помповой и базис-болюсной инсулинотерапии. Материал и методы. Проведено одноцентровое одномоментное исследование, по результатам которого обследовано 90 человек (70 на базис-болюсной и 20 на помповой инсулинотерапии) в возрасте от 22 до 45 лет с СД1. В обеих группах преобладали женщины: 57% и 60% соответственно. Исследовались уровни биохимических маркеров (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, СРБ, ЛСБ, VEGF, ТФР $\beta$ 1, оксид азота, sCD14), гликированного гемоглобина, липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПНП и холестерин ЛПВП) и микроальбуминурии. Результаты. Полученные данные свидетельствуют о преимуществе использования помповой инсулинотерапии в рамках достижения лучшего показателя гликемического контроля (HbA1c  $p=0,03$ ) и уменьшения микроальбуминурии ( $p=0,04$ ). Улучшение гликемического контроля отражается в более низких уровнях провоспалительных (ИЛ-6  $p=0,04$ , СРБ  $p=0,03$ , ЛСБ  $p=0,02$ ) и профибротических факторов (ТФР $\beta$ 1  $p=0,01$ ), а также маркера ангиогенеза (VEGF  $p=0,04$ ). Возраст и стаж заболевания не отличаются между группами, что нивелирует влияние данных факторов на полученные результаты. Заключение. Применение помповой инсулинотерапии имеет ряд преимуществ, реализация которых способствует улучшению показателей гликемического профиля, что ассоциировано со снижением провоспалительных и профибротических маркеров и основного фактора ангиогенеза. Улучшение данных показателей достоверно снижает риск развития и прогрессирование поздних осложнений сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, помповая инсулинотерапия, провоспалительные маркеры, профибротические маркеры, основной фактор ангиогенеза.

**EFFECT OF DIFFERENT METHODS OF INSULIN THERAPY ON LEVELS OF ENDOTOXIN-BINDING SYSTEMS, INFLAMMATORY MARKERS AND GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS****Yatskov I. A.<sup>1</sup>, Dvoryanchikov Ya. V.<sup>2</sup>, Beloglazov V. A.<sup>1</sup>, Deunezhewa S. M.<sup>2</sup>, Ageeva E. S.<sup>1</sup>, Repinskaya I. N.<sup>1,3</sup>, Zagidullina E. R.<sup>1</sup>, Kumelsky E. D.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia<sup>2</sup>National Medical Research Center of Endocrinology named after Academician I. I. Dedov, Moscow, Russia<sup>3</sup>N. A. Semashko Republican Clinical Hospital, Simferopol, Russia**SUMMARY**

The discovery of insulin by Canadian doctors Frederick Bunting and Charles Best forever changed the attitude of doctors and patients towards a previously incurable disease. Before this great event, patients with DM1 inevitably died from diabetic ketoacidosis. Goal. To evaluate differences in the levels of proinflammatory cytokines, markers of angiogenesis, glycated hemoglobin, microalbuminuria, and lipid profile in patients on pump and basebolus insulin therapy. Material and methods. A single-center, single-stage study was conducted, according to the results of which 90 people (70 on basic bolus and 20 on pump insulin therapy) aged 22 to 45 years with DM1 were examined. Women dominated in both groups: 57% and 60%, respectively. The levels of biochemical markers (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10, CRP, LSB, VEGF, TFRb1, nitric oxide, sCD14), glycated hemoglobin, lipid profile (total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol and HDL cholesterol) and microalbuminuria were studied. Results. The data obtained indicate the advantage of using pump insulin therapy in achieving better glycemic control (HbA1c  $p=0.03$ ) and reducing microalbuminuria ( $p=0.04$ ). Improved glycemic control is reflected in lower levels of pro-inflammatory (IL-6  $p=0.04$ , CRP  $p=0.03$ , LSD  $p=0.02$ ) and profibrotic factors (TFRb1  $p=0.01$ ), as well as angiogenesis markers (VEGF  $p=0.04$ ). The age and length of the disease do not differ between the groups, which negates the influence of these factors on the results obtained. Conclusion. The use of pump-action insulin therapy has a number of advantages, the implementation of which contributes to an improvement in the glycemic profile, which is associated with a decrease in pro-inflammatory and profibrotic markers and the main factor of angiogenesis. Improving these indicators significantly reduces the risk of developing and progressing late complications of diabetes mellitus.

**Key words: type 1 diabetes mellitus, continuous subcutaneous infusion of insulin therapy, pro-inflammatory markers, profibrotic markers, the main factor of angiogenesis.**

Открытие инсулина канадскими врачами Фредериком Бантингом и Чарльзом Бестом навсегда изменило отношение врачей и пациентов к ранее неизлечимому заболеванию. До этого великого события пациенты с СД1 неминуемо погибали от диабетического кетоацидоза. Попытки соблюдения строгого протокола голодания приводили к тяжёлому недоеданию и смерти в течение от нескольких месяцев до 1-2 лет. В 1922-1923 годах от доступа к инсулину зависело, умрёт ли человек или же продолжить жить [6].

Проблема с отсутствием лечения была решена, однако появилась новая – достижение физиологического гликемического профиля с целью профилактики поздних осложнений сахарного диабета. За более чем 100 лет было совершено множество шагов и действий в этом направлении: модификация молекулы инсулина, помповая терапия, запрограммированные стволовые клетки, пересадка поджелудочной железы и многое другое [7], однако вопрос всё же остаётся открытым.

Пересадка поджелудочной железы происходит только при совместной трансплантации с почкой, а применение запрограммированных стволовых клеток или пересадка бета-клеток с последующей иммуносупрессией ещё далеки до обширного применения. Помповая же инсулинотерапия становится всё более доступной,

как в рамках государственных программ, так и возможностью приобретения непосредственно у производителей.

Применение помповой инсулинотерапии имеет ряд преимуществ, реализация которых происходит путём высокой точности дозирования, настройки индивидуальных профилей и возможности снижения/повышения скорости подачи в базальном режиме и многих других дополнительных функций. Однако не стоит забывать, что реализация всех положительных эффектов возможна только при полной вовлечённости пациента в лечение, так как преимущества могут обернуться опасным недостатком при отсутствии должного внимания и контроля [1]. Учитывая преимущества помповой инсулинотерапии, логично было предположить, что её применение связано с улучшением гликемического профиля, но так ли это?

Имеющиеся данные об эффективности помповой инсулинотерапии в сравнении с базис-болюсным вариантом противоречивы. Например, в работе Yu et al. (2024) и Hu et al. (2021) на взрослой и детской популяциях в Китае было выявлено преимущество при использовании помповой инсулинотерапии: улучшение качества жизни, снижение уровня гликированного гемоглобина [8; 9]. Однако результаты рандомизированных клинических исследований не выявили превос-

ходства помповой инсулинотерапии при сравнении с базис-болюсным введением [10; 11]. При проведении метаанализа значительных различий между эффективностью различных видов инсулинотерапии не было выявлено, но в рамках обсуждения было сказано, что у некоторых пациентов применение помповой инсулинотерапии может способствовать улучшению гликемического профиля [12]. Достижение физиологического гликемического профиля не только за счёт уменьшения гипергликемических эпизодов, но и за счёт снижения вариабельности гликемии способствует профилактике осложнений СД.

Непосредственно улучшение гликемического профиля связано с профилактикой осложнений СД, так как *in vitro* было выявлено повышение уровня мРНК и экспрессии белков ICAM-1, VCAM-1 и молекул адгезии E-селектина, участвующих в развитии микрососудистых осложнений СД, в группе клеток с высокими колебаниями уровня глюкозы в растворе, по сравнению со стабильно высокой концентрацией [13]. Также Li-bo et al. (2010) по результатам проточной цитометрии выявили повышенную активацию моноцитов с увеличением уровня ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  в группе клеток с нестабильной концентрацией глюкозы [14].

Противоречащие данные об эффективности помповой инсулинотерапии на показатели углеводного обмена, ограниченная информация о статусе низкоинтенсивного воспаления у пациентов на различных видах инсулинотерапии послужили основанием для проведения нашего исследования.

Целью данного исследования стала оценка влияния применения различных методов инсулинотерапии (непрерывной подкожной инфузии инсулина и базис-болюсного режима) на уровень эндотоксин-связывающих систем, маркеров воспаления и гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения эндокринологии ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им Н.А. Семашко» в г. Симферополе, с 20 октября 2024 года по 12 февраля 2025 года.

В исследование включались пациенты с СД1 старше 18-50 лет на помповой и базис-болюсной инсулинотерапии. Критериями исключения в исследование были в верифицированный диагноз Сахарный диабет 1-го типа, возраст старше 50 лет, беременность, наличие онкологических заболеваний, воспалительные заболевания кишечника в анамнезе, клинические признаки острого воспаления и лихорадка.

В исследование включено 38 мужчин и 52 женщины с СД1 в возрасте от 18 до 55 лет (медиана – 34,5 лет). Терапию в режиме базис-болюсного режима получали 70 человек, в режиме помповой инсулинотерапии – 20.

В исследование включались пациенты с СД1, получавшие плановую высокотехнологичную или специализированную медицинскую помощь.

Данные о наличии сопутствующих заболеваний были получены из предшествующей госпитализации медицинской документации (амбулаторные карты пациентов).

Пациентам обеих групп при поступлении в отделение эндокринологии был проведен забор биологического материала (цельной крови и плазмы крови), который транспортировался для анализа на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия.

Содержание биохимических маркеров (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, СРБ, ЛСБ, VEGF, ТФР $\beta$ 1, оксид азота, sCD14) в плазме крови определялось количественным высокочувствительным иммуноферментным методом с использованием теста ELISA производства Cloud Clone corp. (Ухань, Хубей, Китай) на иммуноферментном анализаторе

Поскольку достаточный объем предварительных данных по исследуемой проблеме отсутствовал, минимальный объем выборки рассчитывался в соответствии с методом К.А. Отдельновой. В качестве критического уровня статистической значимости было выбрано значение  $p < 0,05$ . Для данного значения  $p$  для пилотных исследований минимальный объем выборки  $n=44$ .

Статистический анализ данных проводился с помощью статистического пакета SPSS Statistics 27.0 (IBM, США).

Для сравнения количественных показателей в разных группах больных применялся критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот качественных признаков использовался тест  $\chi^2$  Пирсона, либо точный критерий Фишера при минимальном значении ожидаемого явления менее 10. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследования проводились с соблюдением правил Хельсинкской декларации 1975 года, пересмотренной в 2013 году. Перед началом исследования все респонденты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием. Протокол исследования (№ 10) одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», (г. Симферополь) 10 октября 2024 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам исследования выявлены более низкие значения ИЛ-6, СРБ и ЛСБ в группе па-

циентов на помповой инсулинотерапии ( $p=0,04$ ,  $p=0,03$  и  $p=0,02$  соответственно). Данные представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Характеристика исследуемых в соответствии с изучаемыми маркерами.**  
**Table 1. Characteristics of the subjects in accordance with the studied markers.**

Показатель	Базал-болюс (n=70)	Помповая терапия (n=20)	p
ФНО, пкг/мл	4,4 [3,3; 5,6]	3,8 [2,9; 4,4]	0,11
ИЛ-10, пкг/мл	9,85[7,1;11,5]	8,2 [6,5; 9,9]	0,07
ИЛ-6, пкг/мл	10,2[6,1;13,2]	8,7 [5,3; 11,4]	0,04*
СРБ, мг/л	1,15[0,6;2,25]	0,9 [0,5; 1,4]	0,03*
ЛСБ, мг/л	3,46[1,38;5,5]	2,1 [1,2; 3,8]	0,02*
sCD14, пг/мл	58 [46,8; 139]	62[51,4;107,6]	0,22
Оксид азота, нг/мл	178 [156;229]	167 [135; 205]	0,15
VEGF, пкг/мл	22,35[1,26;80]	15,4 [9,3;30,4]	0,04*
ТФР $\beta$ 1, нг/мл	2,55[1,8;4,05]	1,95 [1,2; 2,7]	0,01*
Возраст, лет	34 [28; 45]	29 [22; 38]	0,09
Пол (ж/м), %	57% / 43%	60% / 40%	0,84
HbA1c, %	8,3 [7,1; 9,8]	7,6 [6,9; 8,5]	0,03*
Микроальбуминурия, мг/сут	12,3[5,6;30,1]	8,2 [3,7; 15,4]	0,04*
Холестерин, ммоль/л	5,1 [4,3; 5,8]	4,7 [4,1; 5,2]	0,12
ТГ, ммоль/л	1,4 [0,9; 2,1]	1,1 [0,8; 1,6]	0,07
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]	1,3 [1,1; 1,6]	0,31
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,3; 3,4]	2,5 [2,1; 3,0]	0,09
Стаж СД1, лет	12 [7; 18]	9 [5; 14]	0,06
Ретинопатия, абс.(%)	49 (70%)	10 (50%)	0,18
Нефропатия, абс.(%)	35 (50%)	6 (30%)	0,04*
Полинейропатия, абс.(%)	44 (62,9%)	8 (40%)	0,08

## ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование демонстрирует значимые преимущества непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) по сравнению с базис-болюсной терапией (ББТ) у пациентов с СД1 в отношении ключевых параметров гликемического контроля, маркеров воспаления, фиброза и микроангиопатии. Полученные данные требуют детального осмысления в контексте современных представлений о патогенезе осложнений диабета и механизмах действия различных режимов инсулинотерапии.

Гликемический контроль как центральное звено. Наиболее значимым результатом является статистически достоверное снижение уровня HbA1c в группе НПИИ (7,6% против 8,3%,  $p=0,03$ ). Это согласуется с фундаментальным принципом диабетологии: достижение и поддержание целевых показателей гликемии является основным фак-

тором профилактики микрососудистых осложнений, доказанным еще в исследованиях DCCT/EDIC [15]. Механизм преимущества НПИИ видится в ее способности более точно имитировать физиологическую секрецию инсулина за счет:

Снижения гликемической вариабельности (ГВ): НПИИ позволяет минимизировать резкие колебания глюкозы крови благодаря программируемому базальным профилям и более точному дозированию болюсов. Наши данные косвенно подтверждают это, демонстрируя лучший HbA1c при сопоставимом возрасте и стаже заболевания. Высокая ГВ признана независимым фактором риска развития осложнений СД [16]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что осцилляции глюкозы индуцируют больший окислительный стресс и провоспалительный ответ в эндотелиальных клетках и моноцитах, чем стабильная гипергликемия [13; 14; 17]. Именно окислительный стресс и хроническое низкоинтенсивное воспали-

ние лежат в основе эндотелиальной дисфункции и развития микроангиопатий [2].

Хотя прямо в данном исследовании гипогликемии не оценивались, возможность НПИИ временно снижать базальную скорость (например, при физической нагрузке) является важным инструментом профилактики гипогликемических состояний, которые сами по себе могут активировать воспалительные каскады и симпатoadrenalную систему [18].

Маркеры системного воспаления и эндотоксинемии. Полученные данные о значимом снижении уровней ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, СРБ) и липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) в группе НПИИ ( $p=0,04$ ,  $p=0,03$  и  $p=0,02$  соответственно) представляют особый интерес в свете современных представлений о роли хронического субклинического воспаления и эндотоксинемии при СД1.

Улучшение гликемических показателей (HbA1c) при НПИИ напрямую коррелировало со снижением провоспалительных маркеров. Это подтверждает концепцию, что гипергликемия и, особенно, высокая ГВ, являются мощными индукторами окислительного стресса и активации провоспалительных сигнальных путей (таких как NF-κB) [2; 19]. Снижение ИЛ-6 и СРБ при НПИИ указывает на уменьшение системного воспалительного тонуса, что потенциально замедляет прогрессирование атеросклероза и микроангиопатий.

Снижение ЛСБ – важный результат. ЛСБ является ключевым белком острой фазы, связывающим бактериальный липополисахарид (ЛПС, эндотоксин) и участвующим в инициации воспалительного ответа через рецепторы TLR4. Повышенный уровень ЛСБ у пациентов с СД1 рассматривается как маркер эндотоксинемии, возникающей, вероятно, из-за изменений кишечной проницаемости и микробиоты на фоне хронической гипергликемии и аутоиммунного воспаления [4; 5; 20]. Наши данные (ЛСБ 2,1 мг/л при НПИИ против 3,46 мг/л при ББТ) согласуются с исследованиями, демонстрирующими связь лучшего гликемического контроля со снижением уровня ЛСБ и активности эндотоксинемии [3; 5]. Это предполагает, что улучшение гликемии при НПИИ может положительно влиять на состояние кишечного барьера и/или микробиоту, снижая поступление ЛПС в системный кровоток и, как следствие, системное воспаление. Отсутствие значимых различий по sCD14 (растворимому рецептору ЛПС) может объясняться сложной регуляцией этого маркера или недостаточной мощностью выборки.

Статистически значимое снижение уровня трансформирующего фактора роста бета-1

(ТФРβ1) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в группе НПИИ ( $p=0,01$  и  $p=0,04$  соответственно) имеет важное значение для понимания влияния режима инсулинотерапии на риск развития специфических осложнений.

ТФРβ1 является центральным медиатором фиброгенеза при диабетической нефропатии (ДН) и ретинопатии (ДР). Он стимулирует синтез экстрацеллюлярного матрикса мезангиальными клетками почек, способствует эпителиально-мезенхимальному переходу и развитию тубулоинтерстициального фиброза. Гипергликемия и продукты гликирования напрямую стимулируют экспрессию ТФРβ1. Снижение уровня ТФРβ1 при НПИИ указывает на потенциальное уменьшение активности профибротических процессов, что коррелирует с выявленным значимым снижением частоты нефропатии в этой группе (30% против 50%,  $p=0,04$ ). Это согласуется с данными о том, что интенсивная инсулинотерапия, направленная на улучшение гликемического контроля, замедляет прогрессирование микроальбуминурии и ДН [15; 16].

VEGF – основной стимулятор патологического ангиогенеза при пролиферативной ДР и фактор, повышающий сосудистую проницаемость, что способствует развитию макулярного отека и микроальбуминурии. Гипергликемия, гипоксия тканей (вследствие микроангиопатии) и провоспалительные цитокины (такие как ИЛ-6) являются мощными индукторами экспрессии VEGF. Снижение уровня VEGF при НПИИ можно объяснить комбинацией лучшего гликемического контроля (прямое снижение индукции VEGF глюкозой) и снижения уровня провоспалительных цитокинов (косвенное влияние). Этот результат, наряду со снижением микроальбуминурии (8,2 мг/сут против 12,3 мг/сут,  $p=0,04$ ), указывает на потенциальное преимущество НПИИ в плане защиты микроциркуляторного русла. Хотя различия по частоте ретинопатии и нейропатии не достигли статистической значимости, возможно, из-за меньшей численности группы НПИИ и/или меньшей длительности наблюдения, биомаркерные данные (VEGF, микроальбуминурия) указывают на позитивную тенденцию [17; 18].

Значимое снижение микроальбуминурии (МАУ) при НПИИ является прямым свидетельством улучшения состояния почечного фильтра. МАУ – не только ранний маркер ДН, но и независимый предиктор сердечно-сосудистого риска. Улучшение гликемического контроля (снижение HbA1c) и снижение провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, СРБ) и VEGF (повышающего проницаемость сосудов) являются вероятными механизмами снижения МАУ при НПИИ [19]. Отсутствие значимых различий в липидном профиле

между группами (хотя и отмечалась тенденция к улучшению показателей при НППИИ) может быть связано с относительно небольшим размером выборки в группе НППИИ, отсутствием выраженной дислипидемии у включенных пациентов или тем, что влияние режима инсулинотерапии на липидный обмен требует более длительного наблюдения или проявляется вторично через улучшение гликемического контроля и снижение воспаления в долгосрочной перспективе [20].

Результаты исследования подчеркивают, что НППИИ – это не просто альтернативный способ доставки инсулина, а метод, способный за счет лучшей имитации физиологической секреции обеспечить более стабильный гликемический профиль. Это приводит к каскаду положительных эффектов:

- снижение хронического системного воспаления и эндотоксинемии;
- уменьшение активности профибротических процессов и патологического ангиогенеза;
- улучшение функции почечного фильтра (снижение МАУ);
- потенциальное снижение риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений (особенно нефропатии).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование вносит вклад в понимание потенциальных преимуществ помповой инсулинотерапии (НППИИ) выходящих за рамки простого улучшения HbA<sub>1c</sub>. Достижение лучшего гликемического контроля с помощью НППИИ ассоциировано со снижением уровня ключевых медиаторов системного воспаления (ИЛ-6, СРБ), эндотоксинемии (ЛСБ), профибротических процессов (ТФРβ1) и патологического ангиогенеза (VEGF), а также со снижением микроальбуминурии – раннего маркера микроангиопатии. Эти эффекты, вероятно, опосредованы снижением гликемической вариабельности и более стабильной доставкой инсулина, имитирующей физиологическую секрецию. Полученные данные подчеркивают важность не только достижения целевых показателей HbA<sub>1c</sub>, но и оптимизации гликемического профиля в целом для снижения хронического воспаления и риска осложнений СД1.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-20052.

**Financing.** The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation No. 24-25-20052.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Стандарты специализированной помощи при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2023;26(2S):1-157. doi:10.14341/dm13042.
2. An Y., Xu Bt., Wan Sr., et al. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;237(22). doi:10.1186/s12933-023-01965-7.
3. Мавлянова К. Р., Семенова Ю. Ф., Орлов Н. Б., Климонтов В.В. Маркеры хронического воспаления низкой степени выраженности и уровни цитокинов в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: взаимосвязь с временными интервалами и вариабельностью уровня глюкозы. Сахарный диабет. 2024;27(3):214-223. doi:10.14341/dm13159
4. Aravindhan V., Mohan V., Arunkumar N., Sandhya S., Babu S. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes Is Seen Much before the Onset of Microvascular Complications. *Stitt A, ed. Plos One.* 2015;10(9):e0137618. doi:10.1371/journal.pone.0137618
5. Watanabe H., Katsura T., Takahara M., et al. Plasma lipopolysaccharide binding protein level statistically mediates between body mass index and chronic microinflammation in Japanese patients with type 1 diabetes. *Diabetology International.* 2020;11(3):293-297. doi:10.1007/s13340-020-00428-8
6. Powers A. C. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *Journal of Clinical Investigation.* 2021;131(8). doi:10.1172/jci142242.
7. Дедов И. И., Шестакова М. В. К столетию со дня открытия инсулина. Сахарный диабет. 2021;24(1):11-16. doi:10.14341/dm12733.
8. Yu J., Wang H., Zhu M., Xu J. MDI versus CSII in Chinese adults with type 1 diabetes in a real-world situation: based on propensity score matching method. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2024;22(1). doi:10.1186/s12955-024-02263-w.
9. Hu S., Yang H., Chen Z, et al. Clinical Outcome and Cost-Effectiveness Analysis of CSII Versus MDI in Children and Adolescent With Type 1 Diabetes Mellitus in a Public Health Care System of China. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12:604028. doi:10.3389/fendo.2021.604028.
10. Blair J., McKay A., Ridyard C., et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIPI RCT. *Health Technology Assessment.* 2018;22(42):1-112. doi:10.3310/hta22420

11. Blair J. C., McKay A., Ridyard C., et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*. 2019;365:l1226. doi:10.1136/bmj.l1226.
12. Ernesto C. M., Castillo J. L., Stephin Z. S., et al. Insulin Pump Therapy vs Multiple Daily Insulin Injections for Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(1). doi:10.7759/cureus.52054.
13. Quagliaro L., Piconi L., Assaloni R., et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):259-267. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.015.
14. Li-bo Y., Wen-bo Q., Xiao-hong L., You-lun F., Tie Z. Intermittent high glucose promotes expression of proinflammatory cytokines in monocytes. *Inflammation Research*. 2010;60(4):367-370. doi:10.1007/s00011-010-0279-0
15. Nathan D. M., DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16. doi:10.2337/dc13-2112.
16. Gorst C., Kwok C. S., Aslam S., et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2354-2369. doi:10.2337/dc15-1188.
17. Ceriello A., Novials A., Ortega E., et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2346-2350. doi:10.2337/dc12-2469.
18. Battelino T., Danne T., Bergenstal R. M., 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:10.2337/dci19-0028.
19. Jialal I., Major A. M., Devaraj S. Global Toll-like Receptor 4 Knockout Results in Decreased Renal Inflammation, Fibrosis and Podocyte Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:437030. doi:10.1155/2011/437030.
20. Jayashree B., Bibin Y. S., Prabhu D., et al. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2014;388(1-2):203-210. doi:10.1007/s11010-013-1911-4.

## REFERENCES

1. Dedov I. I., Shestakova M. B., Mayorov A. Yu. Standards of Specialized Diabetes Care. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1-157. (In Russ.). doi:10.14341/dm13042.
2. An Y., Xu Bt., Wan Sr., et al. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;237(22). doi:10.1186/s12933-023-01965-7.
3. Mavlianova K. R., Semenova Ju. F., Orlov N. B., Klimontov V. V. Markers of chronic low-grade inflammation and serum cytokine levels in patients with type 1 diabetes: associations with time in ranges and glucose variability. *Diabetes mellitus*. 2024;27(3):214-223. (In Russ.). doi:10.14341/dm13159.
4. Aravindhana V., Mohan V., Arunkumar N., Sandhya S., Babu S. Chronic Endotoxemia in Subjects with Type-1 Diabetes Is Seen Much before the Onset of Microvascular Complications. *Stitt A, ed. Plos One*. 2015;10(9):e0137618. doi:10.1371/journal.pone.0137618.
5. Watanabe H., Katsura T., Takahara M., et al. Plasma lipopolysaccharide binding protein level statistically mediates between body mass index and chronic microinflammation in Japanese patients with type 1 diabetes. *Diabetology International*. 2020;11(3):293-297. doi:10.1007/s13340-020-00428-8.
6. Powers A. C. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *Journal of Clinical Investigation*. 2021;131(8). doi:10.1172/jci142242.
7. Дедов И. И., Шестакова М. В. К столетию со дня открытия инсулина. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):11-16. doi:10.14341/dm12733.
8. Yu J., Wang H., Zhu M., Xu J. MDI versus CSII in Chinese adults with type 1 diabetes in a real-world situation: based on propensity score matching method. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2024;22(1). doi:10.1186/s12955-024-02263-w.
9. Hu S., Yang H., Chen Z, et al. Clinical Outcome and Cost-Effectiveness Analysis of CSII Versus MDI in Children and Adolescent With Type 1 Diabetes Mellitus in a Public Health Care System of China. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:604028. doi:10.3389/fendo.2021.604028.
10. Blair J., McKay A., Ridyard C., et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: the SCIP RCT. *Health Technology Assessment*. 2018;22(42):1-112. doi:10.3310/hta22420
11. Blair J. C., McKay A., Ridyard C., et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus

multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*. 2019;365:11226. doi:10.1136/bmj.11226.

12. Ernesto C. M., Castillo J. L., Stephin Z. S., et al. Insulin Pump Therapy vs Multiple Daily Insulin Injections for Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024;16(1). doi:10.7759/cureus.52054.

13. Quagliaro L., Piconi L., Assaloni R., et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):259-267. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.015.

14. Li-bo Y., Wen-bo Q., Xiao-hong L., You-lun F., Tie Z. Intermittent high glucose promotes expression of proinflammatory cytokines in monocytes. *Inflammation Research*. 2010;60(4):367-370. doi:10.1007/s00011-010-0279-0

15. Nathan D. M., DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16. doi:10.2337/dc13-2112.

16. Gorst C., Kwok C. S., Aslam S., et al. Long-term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2354-2369. doi:10.2337/dc15-1188.

17. Ceriello A., Novials A., Ortega E., et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2346-2350. doi:10.2337/dc12-2469.

18. Battelino T., Danne T., Bergenstal R. M., 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:10.2337/dci19-0028.

19. Jialal I., Major A. M., Devaraj S. Global Toll-like Receptor 4 Knockout Results in Decreased Renal Inflammation, Fibrosis and Podocyte Injury in Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:437030. doi:10.1155/2011/437030.

20. Jayashree B., Bibin Y. S., Prabhu D., et al. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2014;388(1-2):203-210. doi:10.1007/s11010-013-1911-4.