

На правах рукописи

ДАВИДЕНКО Илья Юрьевич

**ЛИПОГИПЕРТРОФИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ,
ПОЛУЧАЮЩИХ ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ,
ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА**

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону
2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Волкова Наталья Ивановна

Официальные
оппоненты:

Бирюкова Елена Валерьевна, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра эндокринологии и диабетологии, профессор
Фадеев Валентин Викторович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра эндокринологии, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2017 года в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.054.03 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (до 01.08.2017 - ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, приказ Минздрава России от 12.07.2017 №419 «О внесении изменений в устав ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России»), (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д208.054.03,
кандидат медицинских наук

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Сахарный диабет (СД) на настоящий момент одна из острейших медико-социальных проблем, которая относится к приоритетам национальных систем здравоохранения во всех странах мира. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в настоящее время СД страдают более 415 млн человек, а к 2040 году число больных будет более 642 млн [IDF Diabetes Atlas, 2015]. Одним из ведущих методов лечения пациентов с СД любого типа является инсулинотерапия, проводимая с помощью многократных инъекций [Дедов И.И., 2015]. Однако частые инъекции в одни и те же участки кожи могут приводить к изменению подкожно жировой клетчатки (ПЖК), получившему название «липогипертрофия» (ЛГ), который может возникать в любом возрасте, при любом стаже инсулинотерапии, в любом месте, куда делается инъекция инсулина и быть любых размеров [De Villiers F.P., 2005]. Абсорбция инсулина из участков ЛГ происходит неконтролируемо, вследствие чего у пациентов возникают трудности с достижением компенсации углеводного обмена [Kordonouri O., Lauterborn R., Deiss D., 2002]. Следовательно, патологически измененная ПЖК за счет нарушения всасывания инсулина становится непригодной для дальнейших инъекций в нее.

Ранее ЛГ определялись на основании визуальной оценки типичных зон, используемых для инъекций инсулина, а также с помощью пальпаторного метода. Основным критерием неизменной ПЖК являлись отсутствие возвышений, впадин и уплотнений в местах инъекций [Багдасаров А.А., 1966]. Однако на сегодняшний день из-за более высокого качества современных инсулинов и повышения его концентрации ЛГ видоизменились и стали практически не видны невооруженным глазом, что привело к снижению эффективности классических методов диагностики. В связи с чем в 2012 году нами был разработан и внедрен в практику новый метод диагностики ЛГ [патент № 2438585 «Способ определения мест инъекций инсулина»], посредством проведения ультразвукового исследования (УЗИ) ПЖК мест инъекций [Волкова Н.И., Сегида К.В. Тимошенкова И.Д., 2013]. Однако, его применение также представляет ряд трудностей. Так, необходимо использование высокотехнологичного оборудования и привлечение врачей

смежных специальностей, что не всегда доступно в реальной клинической практике для широкого применения.

Помимо трудностей диагностики ЛГ, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению этой проблемы, причины возникновения патологических изменений ПЖК в местах инъекций инсулина до сих пор остаются неясными [Sauvanet J.P., Tubiana-Rufi N., Strauss K., 2010]. Более того, при изучении вклада различных факторов риска (ФР) в развитие ЛГ были получены крайне противоречивые результаты [Hauner H., Stockamp B., Haastert B., 1996; Saez-de Ibarra L., Gallego F., 1998; Vardar B., Kizilci S., 2007; Hajheydari Z, Kashi Z, Akha O., Akbarzadeh S., 2011; Omar M.A., El-Kafoury A.A., El-Araby R.I., 2011].

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день внешние проявления ЛГ практически не видны невооруженным взглядом, в связи с чем, классические методы диагностики утратили свою актуальность. При этом снижение всасывания и скорости утилизации инсулина в местах ЛГ по-прежнему доставляет немало трудностей в контроле уровня глюкозы крови. Следовательно, единственным видимым решением проблемы патологически измененной ПЖК является оптимизация диагностики и разработка методов профилактики возникновения ЛГ, путем изучения вклада ФР в их развитие и формирования групп риска наличия ЛГ, у больных СД, получающих инсулинотерапию.

Цель исследования – оптимизировать диагностику и профилактику липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию.

Задачи исследования

1. Оценка эффективности диагностики липогипертрофий у больных СД, получающих инсулинотерапию в реальной практике.
2. Выявление и ранжирование факторов риска наличия липогипертрофий по их значимости.
3. Разработка скринингового метода комплексной оценки риска наличия липогипертрофий у больных СД, получающих инсулинотерапию.
4. Оценка клинического значения видоизмененных липогипертрофий, выявленных с помощью разработанного скринингового метода.

5. Разработка мер профилактики липогипертрофий у больных СД, получающих инсулинотерапию.

Научная новизна

1. Впервые были оценены причины низкой выявляемости липогипертрофий у больных СД, получающих инсулинотерапию, в реальной клинической практике.
2. Были выявлены новые факторы риска наличия липогипертрофий, а также подтверждены ранее обсуждаемые в литературе.
3. Впервые на основании статистического анализа факторов риска липогипертрофий был разработан новый скрининговый метод диагностики липогипертрофий у больных СД, получающих современную инсулинотерапию.
4. Впервые было установлено, что видоизмененные липогипертрофии у больных СД, получающих современные инсулины, приводят к таким же нарушениям компенсации углеводного обмена, как и липогипертрофии, выявляемые классическими методами.
5. Впервые было показано, что устранение модифицируемых факторов риска развития липогипертрофий позволяет избежать появления новых липогипертрофий у больных СД, получающих инсулинотерапию.

Теоретическая и практическая значимость

Разработанная модель, представляющая собою математическую формулу, может быть использована в реальной клинической практике для скрининга ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, поскольку предлагаемые учетные показатели входят в план первичного обследования пациентов с СД и не требуется проведение специальных дорогостоящих исследований, а для обработки данных используется стандартная компьютерная программа (Microsoft Excel).

Пять ФР развития ЛГ являются потенциально устранимыми и их коррекция может быть использована в реальной клинической практике для профилактики ЛГ. Так, каждый пациент должен обучаться в Школе диабета, использовать аналоговые инсулины, проводить регулярную смену мест инъекций, совершать не более одной инъекции одной иглой и не удерживать иглу в коже после инъекции более 10 секунд.

Методология и методы исследования

В исследование было включено 224 пациента, проходивших лечение на базе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, а также 60 врачей-эндокринологов Ростовской области. Для реализации поставленной цели в работе были выполнены клинический опрос и осмотр, анкетирование врачей-эндокринологов и пациентов, оценка состояния углеводного обмена, а также диагностика ЛГ по данным визуального осмотра, пальпации и УЗИ ПЖК в местах инъекций. В зависимости от этапа исследования оценка результатов проводилась в момент включения в исследование, либо спустя 3 и 6 месяцев.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Недостаточная осведомленность врачей-эндокринологов о значимости липогипертрофий у больных СД, получающих современные инсулины, и слабая эффективность классических методов диагностики ведет к низкой выявляемости липогипертрофий.
2. Наибольшее значение в развитии липогипертрофий у больных СД, получающих инсулинотерапию, имеют 10 факторов: отсутствие обучения в Школе диабета, ИМТ, использование человеческого инсулина, нерегулярная смена мест инъекций, количество инъекций одной иглой, наличие капли на конце иглы после инъекции, болезненность инъекции инсулина, длительность заболевания СД и инсулинотерапии, а также удержание иглы в коже после инъекции более 10 секунд.
3. Разработанная статистическая модель обладает более высокими диагностическими характеристиками, чем классические методы выявления липогипертрофий, и соответствует всем требованиям, предъявляемым к скрининговым моделям.
4. Видоизмененные липогипертрофии имеют существенное клиническое значение и высокую распространённость, что требует разработки мер первичной профилактики.
5. Разработанный метод вторичной профилактики липогипертрофий основан на коррекции 5 потенциально устранимых факторов риска из 10 выявленных: отсутствие обучения в Школе диабета, использование человеческого инсулина, смена мест инъекций, количество инъекций одной иглой и удержание иглы в коже после инъекции более 10 секунд.

Степень достоверности и апробация результатов

Научная гипотеза исследования построена на известных, проверяемых данных и согласуется с опубликованными мировыми данными по теме липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию. Результаты получены на сертифицированном оборудовании при условии полного соблюдения преаналитического этапа исследования. Использовано сравнение данных, полученных в настоящем исследовании, и мировых данных литературы, полученных ранее по распространенности, этиологии и диагностике липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию. Использованы современные статистические методики сбора и обработки исходной информации, в частности, статистические пакеты STATISTICA 10.

Официальная апробация работы состоялась 4 мая 2017 г. на совместном заседании кафедры внутренних болезней №3, кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС и научно-координационного совета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 4). Промежуточные результаты работы доложены и обсуждены на: VI Всероссийском диабетологическом конгрессе [Москва, 19 – 22 мая 2013]; The Endocrine Society 95th Annual Meeting [San Francisco, California, USA, June 15 – 18 2013]; 7th Annual International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes [Vena, Austria, February 5 – 8 2014]; 17th European Congress of Endocrinology [Dublin, Ireland, May 16 – 20 2015]; Всероссийской конференции с международным участием «Командный подход в современной эндокринологии» [Санкт-Петербург, 26 – 28 мая 2016].

По теме диссертации опубликовано 29 работ, из них 6 в изданиях, рекомендуемых ВАК, 11 в международной печати. В результате выполненного исследования был получен патент Российской Федерации на изобретение «Способ диагностики липогипертрофии у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию» № 2523821 [зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 апреля 2014 г.].

Результаты проведенного диссертационного исследования используются в повседневной работе городского эндокринологического центра МБУЗ «Городская больница № 4» г. Ростова-на-Дону, а также применяются при

чтении лекций на кафедрах терапевтического профиля ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России.

Личное участие автора

Автор выполнил работу по планированию и реализации всех этапов работы: набор представленного научного материала, разработка и выполнение плана исследований, выявление липогипертрофий и динамический контроль показателей пациентов, оформление необходимой документации и статистическая обработка полученных данных. Проведенный автором анализ полученных результатов позволил сделать обоснованные выводы, подготовить материалы к публикации, а также представить практические рекомендации и оформить заявку на выдачу патента Российской Федерации на изобретение по результатам выполненной работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц, иллюстрирована 38 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Указатель литературы включает 93 источника, из них 9 отечественных и 84 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Настоящая работа была выполнена на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ростовского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России).

В исследование было включено 224 пациента, а также 60 врачей-эндокринологов Ростовской области. Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18 лет и старше, верифицированный диагноз «Сахарный диабет 1 или 2 типа», инсулинотерапия в базис-болюсном режиме, подписанное информированное согласие, утвержденное локальным независимым этическим

комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Критерии исключения: другие виды сахароснижающей терапии, помповая инсулинотерапия, беременность, другие виды хронического инъекционного лечения.

Настоящая работа состояла из четырех этапов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

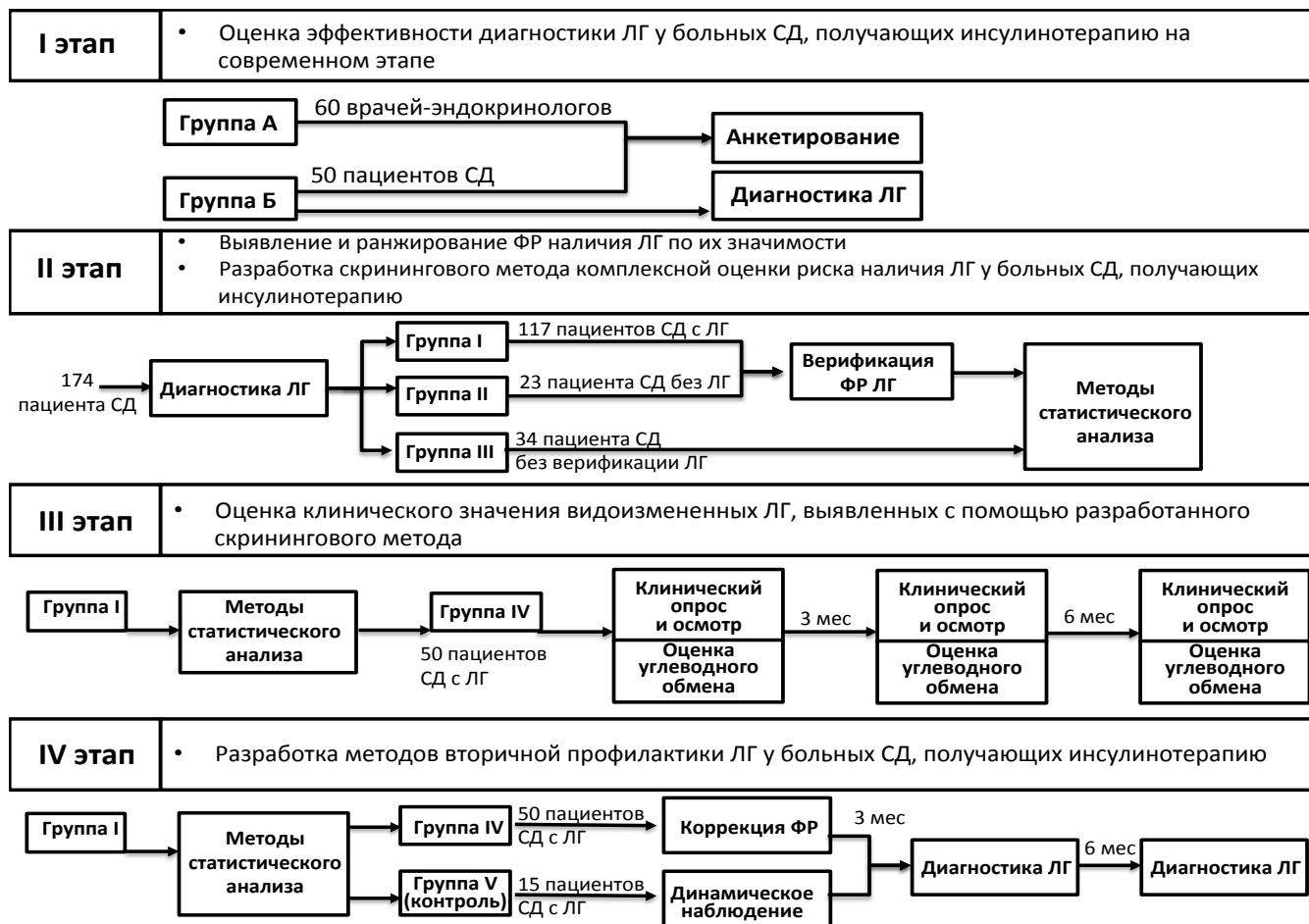


Рисунок 1. Дизайн исследования

В ходе **первого этапа** исследования была проведена оценка эффективности диагностики ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, в реальной практике. Для этого было выполнено поперечное исследование в двух сформированных группах:

- группа А – 60 врачей-эндокринологов г. Ростов-на-Дону и Ростовской области;
- группа Б – 50 больных СД, получающих инсулинотерапию.

Все участники группы А были опрошены согласно анкете, в которой оценивались методы, которые они используют для диагностики ЛГ, факт выявления и частоту встречаемости ЛГ у пациентов данным специалистом.

Далее были проанкетированы участники группы Б. Анкета позволила оценить следующие данные пациента: частота выявляемости ЛГ, регулярность проведения осмотра и пальпации мест инъекций медицинским работником, а также обучение технике инъекций. Следует отметить, что участники групп А и Б не были связаны друг с другом, т.е. пациенты группы Б не лечились непосредственно у специалистов группы А.

Затем всем пациентам группы Б была выполнена диагностика ЛГ, а именно проведен осмотр и пальпация типичных для введения инсулина зон согласно Национальным рекомендациям по технике инъекций при лечении сахарного диабет: параумбиликальная область с радиусом 2 см, латеральные поверхности бедер, плеч и области ягодич [Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., 2012]. После чего им было выполнено УЗИ ПЖК мест инъекций.

Во время реализации **второго** этапа исследования было проведено выявление и ранжирование ФР наличия ЛГ по их значимости, а также разработка скринингового метода комплексной оценки риска наличия ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию.

Для этого было выполнено поперечное ретроспективное исследование по типу «случай-контроль», для чего были отобраны 174 больных СД, получающих инсулинотерапию, распределенные следующим образом:

- группа I – 117 больных СД с ЛГ;
- группа II (контроль) – 23 больных СД без ЛГ;
- группа III – 34 больных СД, получающих инсулинотерапию, без верификации ЛГ на момент включения в исследование.

Поскольку в современной литературе описано большое количество ФР развития ЛГ с разной степенью доказанности, в ходе второго этапа исследования они были нами разделены следующим образом:

– «Основные» ФР – те, которые нашли подтверждение в большинстве научных работ. К ним относятся возраст, индекс массы тела (ИМТ), редкая смена мест инъекций, пол, тип сахарного диабета, доза вводимого инсулина, уровень знаний пациента, количество инъекций одной иглой, стаж инсулинотерапии, а также места инъекций [HauerH, StockampB, Haastert B, 1996; Hajheydari Z et al., 2011; Saez-de Ibarra L, Gallego F, 1998; Vardar B, Kizilci S, 2007; Omar MA, El-Kafoury AA, El-Araby RI., 2011].

– «Дополнительные» ФР – те, которые не были изучены ранее, и на наш взгляд потенциально способны вызвать развитие ЛГ. К ним мы отнесли

длительность сахарного диабета, показатели гликемии натощак и через 2 часа после еды, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1C), схему инсулинотерапии, устройства для введения инсулина, тип вводимого инсулина, смена длины игл в течение заболевания, условие хранения открытого флакона инсулина, длина игл, воздействие на место инъекции, удержание иглы в коже после инъекции, капля на конце иглы после инъекции, а также болезненность инъекций. Таким образом, суммарно в работе было проанализировано 24 ФР: 10 «основных» и 14 «дополнительных».

Следующим шагом стала разработка статистической модели оценки риска наличия ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию. Для этого была исследована предсказательная ценность показателей, характеризующих ФР ЛГ, в отношении определения вероятности наличия ЛГ, выделены и ранжированы показатели с наибольшей предсказательной ценностью. На основании полученных данных была разработана статистическая модель, позволяющая прогнозировать наличие ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, и выделить пациентов с высоким риском обсуждаемой патологии.

После создания модели, на пациентах группы III была выполнена ее настройка с определением диагностических характеристик: чувствительность и специфичность.

В ходе **третьего** этапа данной работы была проведена оценка клинического значения видоизмененных ЛГ, выявленных с помощью разработанного скринингового метода. Для этого проведено проспективное когортное исследование на пациентах группы IV (50 больных СД с ЛГ из группы I, отобранных простым случайным образом) длительностью 6 месяцев.

В ходе выполнения третьего этапа у всех пациентов группы IV было подтверждено наличие ЛГ согласно разработанной методике. Далее им были даны рекомендации по смене мест инъекций и технике инъекций, после чего была проведена оценка показателей углеводного обмена. Так, были проанализированы уровень тощаковой и постпрандиальной гликемии, уровень HbA1c, наличие эпизодов гипогликемий, рост, вес и ИМТ на момент выявления ЛГ (визит 1), а также спустя 3 (визит 2) и 6 месяцев (визит 3). Кроме того, на данных визитах было оценено изменение схемы инсулинотерапии (тип и доза вводимого инсулина).

В процессе **четвертого этапа** исследования были разработаны методы вторичной профилактики ЛГ у больных СД с верифицированными патологическими изменениями ПЖК. С данной целью было выполнено проспективное когортное исследование длительностью 6 месяцев по типу «случай-контроль» для чего были отобраны 65 больных СД с ЛГ из группы I простым случайным образом, распределенные на следующие группы:

– группа IV – 50 больных СД с ЛГ, которым даны рекомендации по коррекции выявленных ФР ЛГ (визит 1);

– группа V (контроль) – 15 больных СД с ЛГ, которым не даны рекомендации по коррекции выявленных ФР ЛГ (визит 1);

Во время реализации четвертого этапа всем пациентам была выполнена диагностика ЛГ спустя 3 (визит 2) и 6 месяцев (визит 3), включающая осмотр, пальпацию и УЗИ ПЖК мест инъекций.

Всем больным было проведено обследование согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2010, 2013). Однако для реализации поставленной цели в работе представлены результаты только следующих исследований:

1. *Клинический опрос и осмотр.* По данным анамнеза определяли тип СД, длительность заболевания СД и длительность инсулинотерапии. Оценку антропометрических данных проводили при помощи электронных настольных весов МИГ ЭНС 818 (Россия) определяли вес больного (m) в целых килограммах. Далее при помощи ростомера медицинского РМ-1 (Россия) со шкалой, имеющей градацию в сантиметрах, определяют рост больного (h) в метрах с точностью до двух знаков после запятой. После этого вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле $ИМТ = m/h^2$ (ВОЗ, 1999).

2. *Анкетирование.* Для реализации первого этапа исследования были разработаны две анкеты, одна из которых была предназначена для врачей-эндокринологов, а другая – для больных СД. Анкета для участников группы А состояла из 6 пунктов. Для пациентов группы Б была разработана анкета, состоящая из 11 пунктов. Для выявления ФР наличия ЛГ в ходе второго этапа исследования была использована модифицированная анкета по оценке техники инъекций у больных СД, получающих инсулинотерапию, состоящая из 27 вопросов.

3. *Оценка углеводного обмена.* Оценку состояния углеводного обмена у больных СД производили при помощи исследования уровня глюкозы плазмы

натощак и через 2 часа после пищевой нагрузки. Определение уровня глюкозы крови производилось глюкозооксидазным методом на приборе Cobas Integra 700 [Roche diagnostics, Швейцария]. Также определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) при помощи жидкостной ионообменной хроматографии высокого давления на приборе D10 [Bio-Rad Laboratories, США].

4. *Диагностика ЛГ*. Диагноз ЛГ был подтвержден при проведении следующих методов исследования. Первоначально, всем пациентам во время объективного обследования проводили визуальную оценку ПЖК в местах инъекций инсулина. Далее, выполняли пальпацию зон введения инсулина [Багдасаров А.А., 1966]. При наличии возвышений на данных участках, либо при наличии уплотнений в местах инъекций выставлялся предварительный диагноз ЛГ. Также, было выполнено УЗИ ПЖК мест инъекций инсулина с использованием универсального ультразвукового сканирующего прибора (Caris Plus) [ТУ 9442-001-07509215-2004], изготовленного ОАО Уральский приборостроительный завод с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц, через стандартный ультразвуковой гель. Места, где лоцировались округлые аваскулярные образования, различных размеров, без капсулы, гиперэхогенные гомогенные по структуре, нами были расценены как зоны ЛГ [патент № 2438585 «Способ определения мест инъекций инсулина», Волкова Н.И., 2012, и другие]. Таким образом, окончательный диагноз ЛГ выставлялся после проведения всех вышеописанных методов верификации патологических изменений в ПЖК.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы «Statistica-10.0» (StatSoft Inc, USA). Обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Статистическая модель оценки риска наличия ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, была создана при помощи платформы Deductor, модуля Data Mining [BaseGroup Labs, Россия]. Для этого использовались Receiver Operator Characteristic (ROC) – анализ, регрессионный анализ с использованием логистической регрессии и метода прямого пошагового включения, корреляционный анализ с применением коэффициентов корреляции Gamma [Вуколов Э.А., 2008].

Диагностические характеристики разработанной модели (чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностические ценности, а также диагностическая эффективность) рассчитывались по общепринятым формулам [Zweig M.H., Campbell G., 1993].

Результаты 1-го этапа исследования

В ходе первого этапа исследования было установлено, что большинство врачей-эндокринологов понимают значение ЛГ для реальной клинической практики. Так, 90 % опрошенных врачей считают, что выявлять патологически измененную ПЖК очень важно, а 86,7 % информируют своих пациентов о технике инъекций.

Но, в то же время, лишь 50 % опрошенных специалистов считают проблему ЛГ на сегодняшний сохраняющей свою актуальность. Полученные данные полностью подтверждаются низкой выявляемостью ЛГ среди врачей-эндокринологов. Так, только 50 % врачей обследуют всех пациентов, получающих инсулинотерапию, независимо от типа СД. И, как следствие, 30 % специалистов вообще практически не встречают патологические изменения ПЖК в местах инъекций.

При выборе методов диагностики ЛГ 50 % опрошенных специалистов используют и пальпацию, и визуальную оценку мест инъекций. При этом 86,7 % врачей проводят только визуальную оценку мест инъекций. В то же время, 13,3 % специалистов диагностику не проводят.

Полученные данные были полностью подтверждены ответами пациентов. Так, пальпация и визуальная оценка мест инъекций проводилась у 58 % больных СД. Однако у 40 % пациентов с СД диагностика ЛГ выполнена не была.

Данная ситуация может быть следствием низкой осведомленности специалистов о значимости ЛГ на настоящем этапе. Так, лишь 23 % опрошенных врачей знали термин «Липогипертрофия». Как следствие, лишь 8 % больных были знакомы с термином «Липогипертрофия». Еще одной причиной недостаточной выявляемости ЛГ у больных СД, получающих современные инсулины, может быть низкая эффективность классических методов диагностики ЛГ. Так, у 43 пациентов (86 %) с СД, получающих инсулинотерапию, по данным УЗИ ПЖК были выявлены патологические изменения, в то время как пальпаторно ЛГ были верифицированы только у 23

больных (46 %). Соответственно, у 20 пациентов (40 %) с СД, получающих инсулинотерапию, классические методы диагностики ЛГ не выявили.

Результаты 2-го этапа исследования

Все рассматриваемые ФР, которые являлись как количественными, так и качественными признаками, были проанализированы с помощью метода корреляционного анализа с использованием коэффициентов ранговой корреляции, в ходе которого установлена различная теснота связи ЛГ с некоторыми показателями. В результате чего, нами были отобраны 10 ФР наличия ЛГ, обладающие статистически значимой теснотой связи с ЛГ ($p < 0.05$): отсутствие обучения в Школе диабета, ИМТ, использование человеческого инсулина, смена мест инъекций, количество инъекций одной иглой, наличие капли на конце после инъекции, болезненность инъекции инсулина, длительность заболевания СД и инсулинотерапии, а так же использование игл различной длины. Далее, с целью оценки их влияния на наличие ЛГ они были подвергнуты ROC –анализу, а также для каждого из них был вычислен показатель AUC.

Показатель AUC теоретически варьирует в диапазоне от 0 до 1,0, где единица является наилучшим показателем. Все вышеперечисленные ФР имели показатель AUC в диапазоне от 0,542 до 0,686. Таким образом, полученные 10 ФР имели статистически значимое влияние на наличие ЛГ у больных СД, получающих инсулин, по данным ROC-анализа, что позволило их использовать для создания модели. Подробные результаты вычисления AUC представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели оценки предсказательной ценности (AUC) для ФР ЛГ (разработана автором)

Факторы риска	AUC	95 % ДИ	p
Болезненность инъекции	0,686	0,598 – 0,766	0,000454
Инъекция одной иглой	0,666	0,577 – 0,747	0,008510
Стаж СД	0,656	0,566 – 0,738	0,016955
Стаж инсулинотерапии	0,656	0,567 – 0,739	0,009609
Капля на игле после инъекции	0,632	0,542 – 0,716	0,003340
Смена мест инъекций	0,623	0,532 – 0,707	0,014726
Удержание иглы в коже	0,644	0,554 – 0,726	0,014935
ИМТ	0,640	0,549 – 0,723	0,030254
Обучение в Школе диабета	0,542	0,451 – 0,631	0,046529
Введение человеческого инсулина	0,571	0,480 – 0,659	0,038844

Далее с помощью метода бинарной логистической регрессии мы разработали математическую модель. Данный метод, используя переменные, рассчитал коэффициенты прогнозирования таким образом, чтобы дать максимальную предсказательную ценность для каждого параметра при минимальной ошибке. В результате чего, было получено уравнение множественной регрессии между показателями, используемое в разработанной модели, которое приняло следующий вид:

$$p = \frac{e^z}{1 + e^z}, \quad (1)$$

где p – прогностический уровень риска ЛГ;

e – основание натуральных логарифмов, $e = 2,72$;

z – коэффициент регрессии:

$$z = 17 - 0,22 \cdot T_1 + 0,27 \cdot T_2 + 0,31 \cdot \text{ИМТ} - 11,38 \cdot K_1 - 0,21 \cdot K_2 - \\ - 0,04 \cdot K_3 + 0,76 \cdot K_4 - 1,46 \cdot K_5 + 1,62 \cdot K_6 + 0,13 \cdot K_7,$$

где T_1 – длительность заболевания сахарным диабетом, в полных целых годах;

T_2 – длительность инсулинотерапии, в полных целых годах;

ИМТ – Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$;

K_1 – коэффициент обучения в школе;

K_2 – коэффициент использования типа инсулина;

K_3 – коэффициент смены мест инъекций;

K_4 – коэффициент наличия капли на конце иглы по окончанию инъекции;

K_5 – коэффициент удержания иглы в подкожно-жировой клетчатке во время инъекции, в секундах;

K_6 – коэффициент болевого восприятия инъекции;

K_7 – максимальное количество инъекций, совершенное одной иглой.

На следующем этапе была проведена настройка модели для получения порогового значения на контрольной группе, не участвующей в ее разработке, рассчитана предсказательная значимость, а также показатель AUC. Для этой цели были отобраны 34 пациента с СД, получающих инсулинотерапию, которые составили контрольную группу.

Далее с помощью численного метода трапеций был рассчитан показатель AUC модели, который при проверке на тестовой группе составил 0,86, что говорит о ее хорошем качестве. Минимальная сумма ложноотрицательных

результатов (минимальный риск пропустить ЛГ), была достигнута в точке 0,5, которая и явилась порогом отсечения для исследуемой совокупности и критерием интерпретации данных.

Таким образом, при выполнении условия $p \geq 0,5$ диагностируют высокий риск наличия ЛГ, значение $p < 0,5$ свидетельствует о низком риске наличия патологически измененной ПЖК у больных СД, получающих инсулинотерапию.

Далее, всем больным, согласно разработанной математической модели, определена вероятность возникновения патологически измененной ПЖК в местах инъекций с учетом полученного порога отсечения. У 26 пациентов (76,5 %) был определен прогностический уровень риска ЛГ $p \geq 0,5$, что свидетельствовало о высоком риске наличия патологически измененной ПЖК. В то время как у 8 больных (23,5 %) прогностический уровень риска p составил менее 0,5, что говорит о низком риске наличия ЛГ. Далее всем больным, вне зависимости от риска наличия у них ЛГ, было выполнено УЗИ ПЖК мест инъекций инсулина. И оказалось, что у 22 пациентов (86,4 %) с высоким риском прогноз был подтвержден. В то же время, среди случаев, когда рассчитываемая вероятность свидетельствовала о низком риске, после проведенного УЗИ ПЖК ЛГ была диагностирована у 1 пациента (12,5 %).

На основании полученных данных была рассчитана чувствительность прогностической модели оценки риска наличия ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, которая составила 84,6 %, и специфичность – 87,5 %. Диагностическая эффективность предложенной статистической модели имела величину 85,3 % и удовлетворяла требованиям, предъявляемым к скрининговым моделям.

Результаты 3-го этапа исследования

В ходе третьего этапа исследования было подтверждено, что видоизмененные ЛГ ухудшают компенсацию углеводного обмена (уровень тощаковой и постпрандиальной гликемии, уровень HbA1C), поскольку после прекращения инъекций в данные участки патологически измененной ПЖК у пациентов отмечалось статистически значимое улучшение показателей углеводного обмена (Таблица 2).

Таблица 2 – Динамика показателей углеводного обмена на 1-3 визитах (разработана автором)

Показатель	Визиты			P		
	1	2	3	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
НbA1C, %	9,27 ± 1,75	8,01 ± 1,44	7,43 ± 1,02	0,0012	0,011	0,002
Глюкоза натощак, ммоль/л	9,03 ± 1,98	7,85 ± 1,36	7,11 ± 0,95	0,031	0,042	0,023
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	10,27 ± 2,72	10,02 ± 1,78	9,34 ± 1,21	0,032	0,0007	0,011

Примечание: p_{1-2} – уровень значимости различий показателей между 1 и 2 визитом; p_{2-3} – уровень значимости различий показателей между 2 и 3 визитом; p_{1-3} – уровень значимости различий показателей между 1 и 3 визитом.

А у части больных после прекращения инъекций в видоизменённые ЛГ удалось достичь главных терапевтических целей лечения СД – нормализации уровня гликемии (22 % пациентов) и показателей НbA1C (18 % больных).

Более того, полученные в ходе третьего этапа исследования данные, продемонстрировали наличие у пациентов с СД, получающих инсулинотерапию и совершающих инъекции в зоны видоизменённых ЛГ, синдрома хронической передозировки инсулина. Как следствие, смена мест инъекций у пациентов группы IV приводили к уменьшению клинических признаков синдрома хронической передозировки инсулина. Так, у 17 больных (34 %) с ожирением на визите 1 отмечалось статистически значимое снижение ИМТ спустя 6 месяцев. Кроме того, что у 12 пациентов (24 %) с исходным ожирением исчезли эпизоды гипогликемий. Подробная динамика признаков данного синдрома на 1-3 визитах представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Динамика показателей углеводного обмена на 1-3 визитах (разработана автором)

Показатель	Визиты			P		
	1	2	3	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ИМТ, кг/м ²	33,75 ± 3,49	31,87 ± 3,13	30,5 ± 2,96	0,041	0,029	0,018
Масса тела, кг	72,44 ± 13,25	71,21 ± 12,13	70,08 ± 11,02	0,008	0,019	0,011

Примечание: p_{1-2} – уровень значимости различий показателей между 1 и 2 визитом; p_{2-3} – уровень значимости различий показателей между 2 и 3 визитом; p_{1-3} – уровень значимости различий показателей между 1 и 3 визитом.

Кроме того, наличие синдрома хронической передозировки инсулина было подтверждено при оценке динамики доз вводимого инсулина у пациентов

с СД до момента выявления ЛГ и после прекращения инъекций в видоизмененные ЛГ. У 64 % пациентов после смены мест инъекций в здоровые участки ПЖК удалось снизить суточную дозу инсулина. При этом, в среднем суточная доза уменьшалась более чем на 16 ЕД за счет снижения введения как базального, так и болюсного инсулина. Стоит отметить, что уровень передозировки не зависел от типа инсулина, а динамика снижения дозы отмечалась при использовании как человеческого, так и аналогового инсулина.

Таким образом, полученные результаты отчетливо демонстрируют ухудшение утилизации инсулина из видоизмененных ЛГ, ухудшение контроля за углеводным обменом, что говорит об их важном клиническом значении, несмотря на то, что невооруженным глазом видоизмененные ЛГ не видны.

Результаты 4-го этапа исследования

В ходе проведения четвертого этапа исследования было установлено, что коррекция таких потенциально устранимых ФР ЛГ как отсутствие обучения в Школе диабета, использование человеческого инсулина, нерегулярная смена мест инъекций, количество инъекций одной иглой и удержание иглы в коже после инъекции более 10 секунд, позволяет профилактировать возникновение новых участков ЛГ.

Так, к визиту 2 в группе IV у 96 % пациентов с СД патологических изменений ПЖК выявлено не было. При этом, лишь у 3 пациентов (20 %) контрольной группы новых участков ЛГ не появилось. Следует отметить, что 84 % больных группы IV соблюдали рекомендации по коррекции ФР.

На визите 3 наблюдалась схожая ситуация. А именно, у 88 % больных группы IV новых ЛГ верифицировано не было. При этом, лишь у 3 пациентов (20 %) группы V новых участков патологических изменений ПЖК обнаружено не было. В то же время, 80 % пациентов группы IV соблюдали рекомендации по коррекции ФР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Недостаточная выявляемость липогипертрофий у больных СД, получающих современные инсулины, обусловлена низкой осведомленностью врачей-эндокринологов о значимости липогипертрофий и недостаточной

эффективностью классических методов диагностики (визуальный осмотр и пальпация мест инъекций).

2. Из 24 проанализированных факторов риска наличия липогипертрофий 10 обладают статистически значимой теснотой связи с наличием липогипертрофий ($p < 0.05$) и распределены по значимости в порядке убывания: отсутствие обучения в Школе диабета, болезненность инъекции инсулина, наличие капли на конце иглы после инъекции, нерегулярная смена мест инъекций, использование человеческого инсулина, количество инъекций одной иглой, удержание иглы в коже после инъекции, длительность инсулинотерапии и заболевания СД, а так же ИМТ.
3. Разработанный на основе статистической модели скрининговый метод «Способ диагностики липогипертрофий у больных СД, получающих инсулинотерапию» обладает достаточной чувствительностью (84,6 %) и высокой специфичностью (87,5 %) необходимыми для скрининговой модели.
4. Видоизмененные липогипертрофии существенно ухудшают компенсацию углеводного обмена (уровень тощаковой и постпрандиальной гликемии, уровень HbA1C), а также приводят к развитию синдрома хронической передозировки инсулина и возникновению эпизодов гипогликемий.
5. Для профилактики липогипертрофий необходимо устранять модифицируемые факторы риска, поскольку в результате их коррекции за 6 месяцев наблюдения новых липогипертрофий не возникает.

Практические рекомендации

1. Всем больным СД, получающим инсулинотерапию, необходимо проводить оценку риска наличия липогипертрофий.
2. Для оценки риска наличия липогипертрофий у больных СД, получающих инсулинотерапию, необходимо определить 10 показателей: обучения в Школе диабета, ИМТ, использование человеческого инсулина, регулярность смены мест инъекций, количество инъекций одной иглой, наличие капли на конце после инъекции, болезненность инъекции инсулина, длительность заболевания СД и инсулинотерапии, а также удержание иглы в коже после инъекции. Подставить значения показателей в предложенную формулу (Microsoft Excel) и рассчитать прогностический уровень риска липогипертрофий (p). При значении $p < 0,5$ риск наличия ЛГ расценивается как низкий, а $p \geq 0,5$ – как высокий.

3. При низком риске наличия липогипертрофий дальнейшее обследование не рекомендовано, а при высоком риске – необходимо специфическое обследование для верификации данной патологии.
4. Для профилактики липогипертрофий необходимо устранять 5 модифицируемых фактора риска: каждый пациент должен обучаться в Школе диабета, использовать аналоговые инсулины, проводить регулярную смену мест инъекций, совершать не более одной инъекции одной иглой и не удерживать иглу в коже после инъекции.

Основные публикации автора по теме диссертационного исследования, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Давиденко, И.Ю. Липогипертрофии у больных, получающих инсулинотерапию: современное состояние проблемы / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 80-83.
2. Давиденко, И.Ю. УЗИ подкожно-жировой клетчатки как метод диагностики липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 1. – С. 13-15.
3. Давиденко, И.Ю. Оценка факторов риска развития липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова // Врач-Аспирант. – 2014. – № 1.2 (62). – С. 327-333.
4. Давиденко, И.Ю. Модель по оценке риска наличия липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 3 (17). – С. 46–49.
5. Давиденко, И.Ю. Способ диагностики липогипертрофии у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова // Патент № 2523821. Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели». – 2014. – № 21.
6. Давиденко, И.Ю. Профилактика развития липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию: новая попытка / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 4. – С. 82–88.

7. Давиденко, И.Ю. Современные возможности выявления липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающим инсулинотерапию: сборник тезисов / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова // II Съезд терапевтов Юга России [Ростов-на-Дону, 29-30 сентября 2011]. – М.: ООО «Издательский дом “Бионика”», 2011. – С. 53.
8. Давиденко, И.Ю. Новые аспекты диагностики липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию: сборник статей / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова // Модернизация первичного звена здравоохранения: акцент на здоровый образ жизни, профилактику, раннюю диагностику, эффективную фармакотерапию: II Конгресс врачей первичного звена здравоохранения Юга России; VII Конференция врачей общей практики (семейных врачей) Юга России [Ростов-на-Дону, 17-18 ноября 2011]. – Ростов н/Д.: РостГМУ, 2011. – С. 100-101.
9. Давиденко, И.Ю. Современные возможности выявления липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию: сборник материалов / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова // Материалы шестого Национального конгресса терапевтов [Москва, 23-25 ноября 2011]. – М.: ООО «Издательский дом “Бионика”», 2011. – С. 42-43.
10. Давиденко, И.Ю. Факторы риска развития липогипертрофии: сборник тезисов / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова // Инновационные технологии в диабетологии и гематологии: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием [Санкт-Петербург, 24-26 мая 2012]. – СПб.: ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова», 2012. – С. 16.
11. Давиденко, И.Ю. Современные возможности выявления липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию: сборник тезисов / И.Ю. Давиденко // IV Всероссийский конгресс эндокринологов [Москва, 27-31 мая 2012]. – М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2012. – С. 100.
12. Subcutaneous fat ultrasonography as a new method of lipohypertrophy diagnostics in diabetic patients / N.I.Volkova, I.Y.Davidenko, J.A.Rudakova, K.V.Segida // XXXI World congress of internal medicine, International Society of Internal Medicine. Final Program. – Santiago, Chile, 2012. – P. 47.
13. Ultrasonography of insulin injection sites in diabetic patients: a new method of lipohypertrophy diagnostics / N.I.Volkova, I.Y.Davidenko, J.A.Rudakova,

- K.V.Segida // ENDO 2013: The Endocrine Society 95th Annual Meeting. Final Program. – San-Francisco, USA, 2013. – P. 15-18.
14. Subcutaneous fat ultrasonography in diabetic patients: new opportunities of lipohypertrophy diagnostics / N.I.Volkova, I.Y.Davidenko, J.A.Rudakova, K.V.Segida // 6th Annual International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD). Final Program. – Paris, France. 2013. – P. A-121.
 15. Давиденко, И.Ю. Вклад различных факторов риска в развитие липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию: сборник тезисов / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: VI Всероссийский диабетологический конгресс [Москва, 19-22 мая 2013]. – М.: Эндокринологический научный центр, 2013. – С. 25.
 16. Давиденко, И.Ю. Модель по риску наличия липогипертрофии у больных с сахарным диабетом, получающих инсулин: сборник материалов / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова // Материалы III Съезда терапевтов Южного Федерального округа России [Ростов-на-Дону, 17-18 октября 2013]. – М.: ООО «Издательский дом “Бионика”», 2013. – С. 75.
 17. Davidenko, I.Y. Estimation risk model of insulin induced lipohypertrophy in diabetic patients / N.I.Volkova, I.Y.Davidenko, J.A.Rudakova // Diabetes Technology & Therapeutics. – Vol. 16, Supplement 1, 2014. – P. A-125.
 18. Insulin-induced lipohypertrophy diagnostics in diabetic patients: Estimation risk model / N.I.Volkova, I.Y.Davidenko et al. // 16th International Congress of Endocrinology & the Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo. Scientific Program. – McCormick Place West in Chicago, IL, 2014.
 19. Взаимосвязь компенсации углеводного обмена и липогипертрофий, выявленных по данным УЗИ подкожно-жировой клетчатки: сборник тезисов / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова, А.С.Сесюкина // Инновационные технологии в эндокринологии: II Всероссийский конгресс с участием стран СНГ [Москва. 25-28 мая 2014]. – М.: Эндокринологический научный центр, 2014. – С. 110.
 20. Использование современных технологий в диагностике липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулин: сборник тезисов / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова, А.С.Сесюкина // Трансляционные исследования в инновационном развитии здравоохранения: Всерос-

сийская конференция с международным участием [Санкт-Петербург. 15-17 мая 2014]. – СПб.: ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова», 2014. – С. 11.

21. Липогипертрофии у больных сахарным диабетом, получающих инсулин: оценка факторов риска / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова, А.С.Сесюкина // II Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа. Сборник тезисов. [Ставрополь. 11-12 сентября 2014]. – М.: ООО «Издательский дом “Бионика”», 2014. – С. 51.
22. Взаимосвязь декомпенсации сахарного диабета и липогипертрофий, выявленных по данным УЗИ подкожно-жировой клетчатки: сборник материалов / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова, А.С.Сесюкина // Девятый национальный конгресс терапевтов [Москва. 12-14 ноября 2014]. – М.: ООО «Издательский дом “Бионика”», 2014. – С. 46-47.
23. Risk assessment of insulin induced lipohypertrophy in diabetic patients / N.I.Volkova, I.Y.Davidenko et al. // XXXII World Congress of Internal Medicine [Seoul, Korea, 25-28 october 2014]. Abstract book. – Seoul, Korea, 2014.
24. Insulin-induced lipohypertrophy diagnostics in diabetic patients: subcutaneous fat ultrasonography / N.I.Volkova, I.Y.Davidenko, J.A.Rudakova, A.S.Sesukina // 17th European Congress of Endocrinology [Dublin, Ireland, 16-20 may 2015]. Abstract book. – Dublin, Ireland, 2015.
25. Unvisible lipohypertrophy and diabetes compensation: is there link / N.I.Volkova, I.Y.Davidenko, J.A.Rudakova, A.S.Sesukina // 17th European Congress of Endocrinology [Dublin, Ireland, 16-20 may 2015]. Abstract book. – Dublin, Ireland, 2015.
26. Diabetes Compensation after Changing Injected Sites Because of Detected By Ultrasonography Lipohypertrophy / N.I.Volkova, I.Y.Davidenko et al. // Endocrine Reviews. – Vol. 36. – Issue 3 Supplement, 2015.
27. Ultrasonography as a new method of invisible lipohypertrophy diagnostics / N.I.Volkova, I.Y.Davidenko et al. // 14-th ECIM. Abstract book. 2015. – P. 123.
28. Давиденко, И.Ю. Возможность оценки риска наличия липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию: прогностическая модель: сборник материалов / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко, Ю.А.Рудакова // Доказательная медицина: от теории к практике: сборник материалов 2-ой международной конференции [Ереван, 24-26 сентября 2015]. – Ереван: Из-во ЕГМУ, 2015. – С. 94-98.