

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ДАВИДЕНКО Илья Юрьевич

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

Специальность 14.01.02 – Эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Волкова Наталья Ивановна,
доктор медицинских наук, профессор

Ростов-на-Дону – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 . ПОРАЖЕНИЕ ПОДКОЖНО-ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ ПРИ ИНЬЕКЦИЯХ ИНСУЛИНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Общие сведения о патологических изменениях в подкожно-жировой клетчатке при инсулинотерапии.....	13
1.2. Клиническое значение патологических изменений в подкожно-жировой клетчатке при инсулинотерапии.....	15
1.3. Распространенность липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию.....	17
1.4. Изучение факторов риска развития патологических изменений в подкожно-жировой клетчатке при инсулинотерапии.....	20
1.5. Механизмы возникновения патологических изменений в подкожно-жировой клетчатке при инсулинотерапии.....	22
1.6. Современные методы диагностики липогипертрофий при инсулинотерапии	24
1.7. Нерешенные вопросы липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1. Дизайн исследования	28
2.2. Клиническая характеристика больных	33
2.3. Методы исследования.....	38
2.4. Статистическая обработка результатов	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ	42
3.1. Оценка эффективности диагностики липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию, в настоящее время по данным анкетирования врачей-эндокринологов г. Ростова-на-Дону и Ростовской области	42

3.2. Оценка эффективности диагностики липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию, в настоящее время по данным анкетирования пациентов.....	48
3.3. Оценка классических методов диагностики липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию.....	54
3.4. Обсуждение полученных результатов	57
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ	59
4.1. Выявление и ранжирование факторов риска наличия липогипертрофий по их значимости.....	59
4.2. Разработка скрининговой модели комплексной оценки риска наличия липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию.....	63
4.3. Практическое применение скринингового метода комплексной оценки риска липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию	68
4.4. Обсуждение полученных результатов	74
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕТЬЕГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ	76
5.1. Подтверждение наличия видоизмененных липогипертрофий у пациентов, получающих инсулинотерапию, с помощью разработанного скринингового метода.....	76
5.2. Оценка состояния углеводного обмена после исключения инъекций в зоны видоизмененных липогипертрофий	77
5.3. Оценка клинических проявлений синдрома хронической передозировки инсулина после исключения инъекций в зоны видоизмененных липогипертрофий	82
5.4. Оценка изменений инсулинотерапии после исключения инъекций в зоны видоизмененных липогипертрофий	83
5.5. Обсуждение полученных результатов	87
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧЕТВЕРТОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ	89

6.1. Разработка методов вторичной профилактики липогипертрофий у больных сахарным диабетом с верифицированными патологическими изменениями в подкожно-жировой клетчатке.....	89
6.2. Обсуждение полученных результатов	94
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99
Список иллюстративного материала.....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ	112
Анкета для участников группы А (врачи-эндокринологи) (разработана автором)	112
Анкета для участников группы Б (больные сахарным диабетом, получающие инсулинотерапию) (разработана автором)	114
Анкета для выявления факторов риска липогипертрофии у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию (разработана автором)	116

ВВЕДЕНИЕ

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 неизмененной ПЖК являлось 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 распространённости, 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]; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в нейроэндокринологии, нейронауках и гематологии» [Санкт-Петербург, 23 – 25

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]; The XXXI World Congress of Internal Medicine [Seoul, Korea, October 25 – 28 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 [зарегистрирован 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.

ГЛАВА 1. ПОРАЖЕНИЕ ПОДКОЖНО-ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ ПРИ ИНЬЕКЦИЯХ ИНСУЛИНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общие сведения о патологических изменениях в подкожно-жировой клетчатке при инсулиновтерапии

По данным Международной диабетической федерации (IDF), в настоящее время сахарным диабетом (СД) страдают более 415 млн человек, а к 2040 году число больных будет более 642 млн [IDF Diabetes Atlas, 2015]. В Российской Федерации (РФ), как и во всех странах мира, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД. По данным Государственного регистра больных СД, на январь 2015 года в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывается около 4,1 млн. человек, из них СД 1-го типа – 340 тыс. и СД 2-го типа – 3,7 млн. Трудоспособность и качество жизни таких пациентов определяются тяжестью течения заболевания, быстрой прогрессирования сосудистых осложнений и эффективностью лечения. Другими словами, прогноз заболевания зависит от уровня компенсации углеводного обмена. Таким образом, важнейшая задача при лечении сахарного диабета – это достижение и постоянное поддержание гликемии в пределах целевых значений и отсутствие гипогликемий.

Единственным способом лечения СД 1-го типа на сегодняшний день остается инсулиновтерапия. При этом, одним из ведущих методов лечения СД, независимо от типа заболевания и длительности течения, в современной диабетологии также является инсулиновтерапия [Дедов И.И., 2015]. Главным недостатком этого вида лечения является введение инсулина до 5 раз в сутки. В то же время, согласно последним рекомендациям ведущих диабетологических организаций мира, пациентам с СД 2-го типа возможно назначение инъекций инсулина, как временно, с целью снижения глюкозотоксичности при высоких значениях гликемии, так и постоянно для достижения компенсации углеводного обмена [Standards of Medical Care in Diabetes, 2008].

Первый инсулин был получен Frederick G. Banting и Charles Best из поджелудочной железы крупного рогатого скота в 1921 году. А уже в 1922 году они применили его для лечения первых больных [Касаткина Э.П., 1996]. После внедрения инсулина в клиническую практику было замечено, что данный препарат обладает целым рядом побочных эффектов. К ним относят гипогликемию, прибавку в весе и отеки. Гипогликемия может развиться при передозировке инсулина у любого больного СД. Прибавка в весе наблюдается у больных с декомпенсированным СД после начала инсулинотерапии или перехода на более эффективную схему инсулинотерапии и обусловлена в первую очередь тем, что калории, ранее теряющиеся при глюкозурии, под действием инсулина начинают запасаться в тканях в виде жира и гликогена. Еще одна причина прибавки в весе при инсулинотерапии – это задержка жидкости. Изредка она бывает столь значительной, что возникает местный или генерализованный инсулиновый отек [Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., 2002].

Кроме того, частые инъекции в одни и те же участки кожи могут приводить к уплотнению подкожно-жировой клетчатки (ПЖК), получившему название «липогипертрофия» (ЛГ) [De Villiers F.P., 2005]. Это также довольно частый побочный эффект, возникающий более чем у 50 % больных СД 1-го типа. Появление липогипертрофий (ЛГ) не зависит ни от возраста пациента, ни от длительности диабета, может быть любого размера и в любом месте введения инсулина, как при инъекции шприцем, так и при использовании шприц-ручки [Kordonouri O., Lauterborn R., Deiss D., 2002]. Следует отметить, что ранее также использовался термин «липоатрофия», который указывал на частичное или полное исчезновение ПЖК в местах инъекций. На сегодняшний день, ввиду использования современных аналоговых инсулинов данная форма патологических изменений ПЖК практически не встречается [Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., 2002]. Кроме того, в медицинской литературе можно встретить понятие «липодистрофии», которое включало в себя и ЛГ, и липоатрофии [Касаткина Э.П., 1996]. Однако, учитывая фактическое

исчезновение из клинической практики липоатрофических изменений ПЖК, правомочным термином для характеристики постинъекционных изменений можно считать именно «ЛГ».

1.2. Клиническое значение патологических изменений в подкожно-жировой клетчатке при инсулиновтерапии

Одной из первых проблем, которая начала беспокоить пациентов с СД, стал косметический дефект в местах инъекций. В зонах ЛГ возникали уплотнения и инфильтраты в ПЖК, которые были видны невооруженным взглядом и доставляли пациентам эстетический дискомфорт (рисунок 1) [James W., Berger T., Elston D., 2015].



Рисунок 1 – ЛГ в местах инъекций (James W., Berger T., Elston D., 2015)

Помимо косметического дефекта, было выяснено, что наличие ЛГ нарушает всасывание инсулина, которое наблюдается у 81 % больных с патологически измененной ПЖК, что, в свою очередь, затрудняет контроль над уровнями

гликемии [Teft G., 2002]. Впервые это было продемонстрировано Young R.J. et al. еще в 1984 году. В исследовании «Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption» они изучили влияние наличия ЛГ в местах инъекций на всасывание инсулина у 12 пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Ими было продемонстрировано, что абсорбция ^{125}I -инсулина из зон ЛГ была ниже (% клиренса в течение 3 часов, $35,3 \pm 3,9$), чем из мест с неизмененной ПЖК ($43,8 \pm 3,5$) и эта разница была статистически значимой [Young R.J., Hannan W.J., 1984]. Похожие данные были получены в 1990 году Thow J at al. В их исследовании «Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin» у 10 пациентов с СД проконтролировали всасывание инсулина НПХ из пальпаторно верифицированных патологически измененных мест инъекций. И оказалось, что абсорбция инсулина из зон ЛГ статистически значимо хуже (AUC свободного инсулина в течение 10 часов 115 ± 15 ЕД/час), чем из мест с неизмененной ПЖК (181 ± 21 ЕД/час). Кроме того, контроль глюкозы крови был эффективнее на 22 % при инъекциях в местах без ЛГ [Thow J.C., Johnson A.B., 1990].

Однако помимо снижения всасывания у пациентов наблюдалось изменение скорости утилизации инсулина из участков ЛГ. Такие данные были получены в 2005 году в работе «Impaired Absorption of Insulin Aspart From Lipohypertropic Injection Sites». Unn-Britt Johansson et al. обследовали 9 пациентов мужского пола, получающих инсулин аспарт. Критерием включения в исследование являлось наличие ЛГ размером от 6 до 10 см, определенных визуальным и пальпаторным методом. Всем пациентам определялась концентрация инсулина и глюкозы крови перед инъекцией инсулина через 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, и 330 минут после инъекции инсулина. Согласно полученным результатам было установлено, что уровень инсулина в плазме при инъекциях в неизмененную ПЖК был статистически значимо выше, чем при введении инсулина в зоны ЛГ (226 ± 32 пмоль/л и 169 ± 33 пмоль/л соответственно). При этом максимальная концентрация инсулина, введенного в участки ЛГ, достигалась в течение 43 ± 5 минут после инъекции, в сравнении с 56

± 5 минутами при введении препарата в места ПЖК без ЛГ [Johansson U.-B., Amsberg S., 2005].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о снижении всасывания и скорости утилизации инсулина в местах с патологически измененной ПЖК. Другими словами, абсорбция инсулина из участков ЛГ происходит неконтролируемо, вследствие чего у пациентов возникают трудности с достижением компенсации углеводного обмена. Следовательно, патологически измененная ПЖК, за счет нарушения всасывания инсулина, становится непригодной для дальнейших инъекций. Поскольку введение инсулина осуществляется только в строго определенные зоны (область живота, передняя/латеральная часть бедер, латеральная часть плеч и верхний внешний квадрант ягодиц), невозможность выполнения инъекций в некоторые участки значительно затрудняет процесс лечения [Kordonouri O., Lauterborn R., Deiss D., 2002].

1.3. Распространенность липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулиновую терапию

Учитывая огромное клиническое значение ЛГ, одними из первых эту проблему в 1988 году попытались оценить McNally P.G. et al. В работе «Lipohypertrophy and lipoatrophy complicating treatment with highly purified bovine and porcine insulins» ими был обследован 281 пациент с СД, получавший инсулин не менее 10 лет. И оказалось, что у 76 из них (27,1 %) встречались ЛГ [McNally P.G., 1988]. Спустя 8 лет в 1996 году Hauner H. et al. провели схожее исследование «Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors», в котором также определялась частота встречаемости инсулин-индуцированных липогипертрофий в местах инъекций. В их работе были оценены патологически измененные участки ПЖК у 223 пациентов с СД 1-го типа и у 56 пациентов с СД 2-го типа. Клинические признаки ЛГ были выявлены у 64

(28,7 %) больных СД 1-го типа и лишь у 2 (3,6 %) человек с СД 2-го типа. У каждого второго пациента, страдающего СД 1-го типа, ЛГ возникали в течение 2 лет после дебюта инсулинотерапии [Hauner H., Stockamp B., Haastert B., 1996]. Еще одним шагом в изучении ЛГ стала работа Teft G. в 2002 году. В исследование «Lipohypertrophy: patient awareness and implications for practice – clinical audit» были включены 83 пациента с СД 1-го и 2-го типов, получающих инсулинотерапию. Всем больным был выполнен осмотр мест инъекций, при этом пальпация ПЖК не проводилась. И оказалось, что у 48 из них (57 %) имели место ЛГ. Средний стаж инсулинотерапии у данных больных составил 15 лет. При этом ЛГ чаще всего встречались на латеральной поверхности бедер (58 %) и передней брюшной стенке (48 %). Так же они располагались на латеральной поверхности плеч (28 %) и ягодицах (6 %) [Teft G., 2002].

Распространенность данной патологии у детей впервые была описана De Villiers F.P. в 2005 году. В работе «Lipohypertrophy – a complication of insulin injections» было включено 23 пациента с СД в возрасте от 6,5 до 18,5 лет, из них 11 мальчиков и 12 девочек. На каждом визите в клинику им проводились осмотр и пальпация мест инъекций. Длительность СД колебалась от 1 года до 16 лет, у 13 больных СД был выявлен менее 5 лет назад, и лишь у 2 пациентов стаж заболевания превышал 10 лет. И оказалось, что у 12 человек (52 %) в местах инъекций присутствовали ЛГ [11]. Спустя 2 года Vardar B. и Kizilci S. продолжили изучение проблемы ЛГ. В работе «Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors» они поставили перед собой цель оценить частоту встречаемости ЛГ у пациентов с СД. Для этого ими были обследованы 215 больных СД со стажем инсулинотерапии не менее 2-х лет. Всем пациентам проводились осмотр и пальпацию мест инъекций инсулина. В результате патологически измененная подкожно-жировая клетчатка была выявлена у 48,8 % больных [De Villiers F.P., 2005].

Такая высокая распространенность ЛГ могла объясняться качеством, используемым инсулинов. Однако несмотря на появление современных аналоговых инсулинов, которые улучшили достижение компенсации углеводного

обмена у больных СД, ситуация с возникновением ЛГ не только не утратила своей актуальности, но и набрала новую силу. Об это свидетельствует ряд исследований, проведенных в 2011 году. В работе «Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin» была выдвинута гипотеза, что ввиду использования рекомбинантного человеческого инсулина частота встречаемости ЛГ уменьшилась. Для этого Hajheydari Z. et al. обследовали 220 пациентов, находящихся на лечение в Imam Educational Hospital of Sari Township. Все больные получали рекомбинантный человеческий инсулин как минимум в течение 3-х месяцев. Им проводили осмотр и пальпацию мест инъекций инсулина, на основании которых ЛГ были выявлены у 32 больных (14,5 %) [Hajheydari Z., Kashi Z., Akha O., Akbarzadeh S., 2011]. В другой работе «Lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes and the associated factors» Omar M.A. et al. оценили частоту встречаемости ЛГ у 119 детей в возрасте от 2 месяцев до 21 года. Патологически измененная подкожно-жировая клетчатки определялась на основании осмотра и пальпации мест. И оказалось, что ЛГ встречались у 54,9 % пациентов. При этом, наиболее часто они выявлялись у лиц мужского пола (62,7 %) и чуть реже у девушек (48,4 %) [Omar M.A., El-Kafoury A.A., El-Araby R.I., 2011].

Однако наиболее масштабные данные были получены De Coninck et al. при оценке техники инъекций инсулина у пациентов с СД. В исследовании «Results and analysis of the 2008–2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey», опубликованном в 2010 году, были проанкетированы 4352 больных СД 1-го и 2-го типов из 171 центра, расположенных в 16 странах, которые получали инсулинотерапию. И оказалось, что приблизительно 50 % отмечали наличие уплотнений в местах инъекций инсулина, которые были расценены как ЛГ. Но что более важно, около 3 % пациентов регулярно, а 26 % периодически совершали инъекции в зоны ЛГ [De Coninck C., Frid A., Gaspar R., 2010].

Таким образом, на сегодняшний день все проведенные исследования по оценке проблемы ЛГ указывают на высокую распространенность данной патологии у пациентов с СД, получающих инсулинотерапию, которая по данным

различных авторов колеблется от 27,1 до 57 %. Ее вариабельность может быть связана как с разнородными группами пациентов, включенных в исследования, так и с выбором методов диагностики ЛГ. Интересно, что несмотря на то, что улучшилось качество инсулина, повысилась его концентрация, улучшились технические средства доставки инсулина, согласно представленным данным, встречаемость ЛГ не уменьшилась.

1.4. Изучение факторов риска развития патологических изменений в подкожно-жировой клетчатке при инсулиновтерапии

В настоящее время, несмотря на появление современных инсулинов более высокого качества, актуальность данной проблемы не изменилась. Ввиду чего были предприняты попытки к выявлению причин возникновения ЛГ. Так в 1996 году, в уже упомянутом исследовании «Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors» впервые были определены факторы риска (ФР) развития ЛГ. Hauner H. et al., используя метод логистической регрессии, установили, что на возникновение патологически измененной подкожно-жировой клетчатки статистически значимо влияют молодой возраст, низкий индекс массы тела (ИМТ) и редкая смена мест инъекции инсулина [Hauner H., Stockamp B., Haastert B., 1996].

Спустя 2 года Saez-de Ibarra L., Gallego F. продолжили изучение данной проблемы и попытались определить ФР развития ЛГ, которые возможно было бы корректировать посредством обучения. Для этого, в исследование «Factors related to lipohypertrophy in insulintreated diabetic patients: role of educational intervention» ими были включены 125 больных, со стажем инсулиновтерапии не менее 1 года. У них оценивали клинические признаки, лабораторные показатели, режим инсулиновтерапии, а также места инъекций и частоту их смены. По результатам исследования были установлены такие ФР развития ЛГ, как женский пол, СД 1-го типа, повышенный ИМТ и отсутствие смены мест инъекций. Еще одним

интересным результатом стал тот факт, что 78,7 % пациентов знают о необходимости ротаций мест введения инсулина, однако только 22,7 % больных делают это. Именно у них реже встречались ЛГ и был наиболее стабильный уровень глюкозы крови [Saez-de Ibarra L., Gallego F., 1998].

В 2007 году, Vardar B. и Kizilci S. помимо оценки частоты встречаемости ЛГ, провели исследование ФР их развития. В работе «Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors» с этой целью они использовали метод логистической регрессии. И оказалось, что уровень знаний пациентов, стаж инсулинотерапии, частота смены игл и мест введения инсулина статистически значимо влияли на развитие ЛГ [Vardar B., Kizilci S., 2007].

В 2011 году все в том же исследовании «Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin» с помощью метода количественного показателя распределения был проведен анализ ФР развития ЛГ. Так Hajheydari Z. et al. установили, что возраст, мужской пол, уровень знаний, пониженный (< 20 кг/м 2) и повышенный (> 40 кг/м 2) ИМТ, СД 1-го типа, стаж инсулинотерапии и места инъекции, статистически значимо увеличивают вероятность возникновения патологических изменений ПЖК [13]. Схожие результаты были получены в другой работе «Lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes and the associated factors». Omar M.A. et al. определили, что такие ФР, как стаж инсулинотерапии, нормальный ИМТ и доза инсулина на килограмм массы тела статистически значимо влияют на возникновение ЛГ [Hajheydari Z., Kashi Z., Akha O., Akbarzadeh S., 2011].

Таким образом, при попытке определить ФР развития ЛГ, было выполнено множество исследований, каждое из которых в отдельности дало нам достаточно информации об их влиянии на возникновение патологических изменений ПЖК. Однако при сопоставлении данной информации можно говорить о том, что результаты поисков ФР развития ЛГ оказались отрицательными, поскольку полученные данные различных исследований не только расходятся, но и местами противоречат друг другу. Так, ФР ИМТ встречался во многих работах, однако по одним данным для возникновения ЛГ он должен быть повышенным, по другим –

сниженным, а по третьим – нормальным. Кроме того, дискордантные результаты были получены относительно такого ФР, как пол пациента. В работе Saez-de Ibarra L., Gallego F. на развитие ЛГ влиял женский пол, в то время как в исследовании Hajheydari Z. et al. – мужской пол.

Но есть и ФР, которые получили подтверждение во многих работах. К ним можно отнести стаж инсулинотерапии и редкая смена мест инъекций.

1.5. Механизмы возникновения патологических изменений в подкожно-жировой клетчатке при инсулинотерапии

Принимая во внимание противоречивую информацию о ФР развития ЛГ и их вкладе в патологические изменения подкожно-жировой клетчатки, как следствие, не до конца ясным остается и патогенез их возникновения. Jermendy G. et al. провели гистологическое исследование ПЖК у пациентки СД 1-го типа, получающей инсулин в течение 11 лет. Они увидели, что в местах инъекций под действием кристаллов инсулина происходит локальная иммунная реакция, в ответ на воспаление начинается местная гиперпродукция фактора некроза опухоли α (TNF- α) из макрофагов, что, в свою очередь, приводит к нарушению дифференцировки адипоцитов и развитию ЛГ. При этом, признаков воспалительных изменений в участках ЛГ выявлено не было. Анализируя полученные результаты, ими было предположено, что возможной причиной развития данного процесса является изменения в PPAR γ (рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом- γ), либо в UCP2 (разобщающий белок 2). Однако дальнейших исследований, подтверждающих данную теорию, выполнено не было [Jermendy G., Nardas J., Sargi Z., 2000]. Другое возможное звено патогенеза было изучено Raile K. et al. В работе «Insulin antibodies are associated with lipoatrophy but also with lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes» они оценили иммунологические факторы, связанные с ЛГ. В исследование вошло 112 детей и взрослых с СД 1-го типа. У всех были

определенены антитела к инсулину (IA) или β -клеткам (IA-2 или GAD). И, как оказалось, повышенный титр антител к инсулину статистически значимо чаще встречался при наличии у пациента ЛГ. Эти данные позволили предположить, что в механизме возникновения ЛГ немаловажную роль играет аутоиммунная агрессия [Raile K., Noelle V., Landgraf R., Schwarz H.P., 2001]. Еще одна серьезная попытка в изучении патогенеза ЛГ была предпринята Ximena Lopez et al. Целью их исследования «Human Insulin Analog-Induced Lipoatrophy» было описание патофизиологического механизма возникновения инсулин-индуцированных липоатрофий у пациентов, получавших рекомбинантный человеческий инсулин. Для этого трем женщинам и двум мужчинам с СД 1-го типа, стаж инсулинотерапии которых составил $10,4 \pm 8,4$ лет, выполнили биопсию измененных участков подкожно-жировой клетчатки. И оказалось, что во всем биоптате присутствовали ярко выраженная лимфоцитарная инфильтрация, фокальный фиброз и высокая концентрация эозинофилов. Также было обнаружено большое количество интерстициальных и периваскулярных тучных клеток в стадии дегрануляции. В связи с чем, авторами был предложен аллергический механизм развития ЛГ [Lopez X., Castells M., Ricker A., 2007].

Кроме того, в попытке выяснить патогенез изменения ПЖК были описаны различные клинические случаи возникновения ЛГ. Так, в статье «Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy» были приведены примеры женщин 37 и 56 лет с плохой компенсацией СД, совершивших инъекции в участки ЛГ. После начала введения инсулина в неизмененную подкожно-жировую клетчатку у обеих была достигнута нормогликемия. Авторы Chowdhury T.A., Escudier V. предположили, что ЛГ являются клеточным ответом адипоцитов на локальное действие введенного инсулина, не исключая при этом аутоиммунный механизм их возникновения [Chowdhury T.A., Escudier V., 2003]. В другой статье «Nodules of fibrocollagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control» был описан случай 46 летнего мужчины с СД 1-го типа, получающего инсулин в течение 24 лет, на передней брюшной стенке которого располагались 2 ярко выраженные ЛГ. Больной вводил инсулин в

данные образования, на фоне чего отмечалась плохая компенсация углеводного обмена. На основании проведенной биопсии патологически измененной ПЖК авторы Wallymahmed M.E. et al. сделали заключение, что ЛГ состоят из плотного гипоцеллуллярного и гиповаскулярного коллагена, содержащего умеренное количество фибробластов с некрозом в центре. Таким образом, ими был сделан вывод, что инъекции инсулина приводят к травматическим изменениям ПЖК, в результате чего наступает некроз адипоцитов, и, как следствие, происходит образование фиброколлагеновых узлов [Wallymahmed M.E., Littler P., Clegg C., 2004].

Таким образом, проведенные исследования по изучению механизмов возникновения патологических изменений в ПЖК при инсулинотерапии не позволяют сформировать единое мнение о патогенезе ЛГ. Так, в некоторых работах были описаны воспалительные изменения в ПЖК, вследствие травматического поражения при инъекциях инсулина. Однако возникновение ЛГ происходит далеко не у всех пациентов, совершающих инъекции в ПЖК. Еще одним вариантом механизма развития ЛГ является аутоиммунный ответ на введение инсулина. Который, в свою очередь, тоже не может объяснить возникновение патологических изменений лишь у отдельной когорты больных СД, получающих инсулин.

1.6. Современные методы диагностики липогипертрофий при инсулинотерапии

Учитывая огромное клиническое значение ЛГ, очевидно очень важным является выбор метода диагностики патологических изменений в ПЖК. На сегодняшний день, согласно «Национальным рекомендациям для медицинских работников по технике инъекций при лечении сахарного диабета» могут быть использованы 2 способа выявления патологически измененной ПЖК. Так, ЛГ могут определяться на основании визуальной оценки типичных зон для инъекций

на теле человека. Основным критерием неизмененной ПЖК является отсутствие возвышений и впадин в типичных зонах инъекций [Багдасаров А.А., 1966]. Другой способ предусматривает исследование на теле человека типичных зон, используемых для инъекций инсулина, с помощью пальпаторного метода. При отсутствии уплотнений в типичных зонах инъекции инсулина, данные места определяют как разрешенные для инъекций [Потемкин В.В., 1978]. Недостатком указанных методов является недостаточная достоверность, обусловленная тем, что при использовании современных инсулинов, как правило, не происходит выраженных изменений в местах инъекций, таких как возвышения, впадины и уплотнения в подкожно-жировой клетчатке.

Кроме того, существует еще один метод выявления ЛГ, не получивший широкого распространения ввиду его высокозатратности и необходимости инвазии в ПЖК – пункционная биопсия участков, куда совершаются инъекции [Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., 2002]. Недостатком данного метода является его инвазивность, болезненность, сложность, обусловленная необходимостью использования специализированного оборудования, а также риск развития осложнений после забора материала.

Еще один метод диагностики был разработан в 2012 году. Он основан на выполнении УЗИ подкожно-жировой клетчатки пациентам с СД, совершающим регулярные инъекции инсулина. В местах ЛГ отмечается наличие округлых аваскулярных образований различных размеров, без капсулы, гиперэхогенных, гомогенных по структуре [Волкова Н.И. и др., 2012]. Он был использован в работе «Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes». С его помощью авторы Blanco M. Et al. диагностировали ЛГ у 78 больных СД, получающих инсулин, и пришли к выводу о целесообразности использования данного метода [Blanco M., Hernández M.T, Strauss K.W., Amaya M, 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.

Таким образом, учитывая эволюцию инсулинов, улучшение их качества и концентрации, проблема ЛГ претерпела ряд изменений. Так, патологические изменения ПЖК уже не видны невооруженным глазом и не определяются при пальпации, и, как следствие, применение методов диагностики ЛГ, одобренных мировыми и национальными рекомендациями, становится менее информативно. В то время, как современные возможности диагностики не всегда доступны в реальной клинической практике, ввиду необходимости использования высокотехнологичного оборудования и привлечения врачей смежных специальностей.

1.7. Нерешенные вопросы липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулиновую терапию

На сегодняшний день актуальность проблемы ЛГ вышла за рамки поисково-теоретической и имеет не только научное, но и клиническое значение. Современное состояние данной проблемы указывает на необходимость поиска новых методов ее решения.

Так, все проведенные исследования по оценке частоты встречаемости ЛГ указывают на высокую распространенность данной патологии у пациентов с СД, получающих инсулиновую терапию. Несмотря на появление современных инсулинов более высокого качества, была решена лишь косметическая проблема, и внешние проявления ЛГ теперь практически не видны невооруженным взглядом. При этом снижение всасывания и скорости утилизации инсулина в местах ЛГ по-прежнему доставляет немало трудностей в контроле уровня глюкозы крови. А используемые методы диагностики либо низкоэффективны, либо не всегда доступны в реальной клинической практике, ввиду необходимости использования высокотехнологичного оборудования и привлечения врачей смежных специальностей.

Попытки изучить этиологию ЛГ не увенчались успехом и привели к дискордантным результатам. Так, помимо того, что до сих пор не определен

полный спектр ФР ЛГ, данные об уже изученных факторах несут противоречивую информацию. На этом фоне еще тяжелее ситуация обстоит с патогенезом ЛГ. По результатам проведенных исследований мы имеем представление лишь об отдельных механизмах патологических изменений ПЖК, которые не позволяют сформировать единую картину патогенеза и, как следствие, разработать патогенетическое лечение ЛГ.

Таким образом, на сегодняшний день единственным видимым решением проблемы патологически измененной ПЖК является улучшение диагностики и разработка методов профилактики возникновения ЛГ, путем изучения вклада ФР в их развитие и формирования групп риска наличия ЛГ, у больных СД, получающих инсулиновую терапию.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

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-го или 2-го типа» (согласно диагностическим критериям СД и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ 1999);
- инсулинотерапия в базис-болюсном режиме;
- подписанное информированное согласие, утвержденное локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

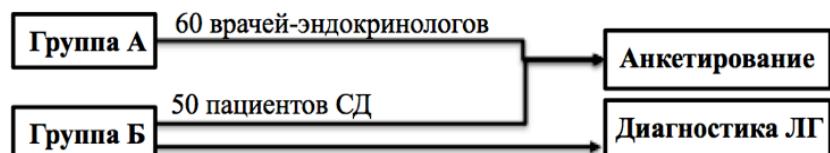
Критерии исключения больных из исследования:

- другие виды сахароснижающей терапии;
- помповая инсулинотерапия;
- беременность;
- другие виды хронического инъекционного лечения.

Настоящая работа состояла из четырех этапов. Дизайн исследования представлен ниже (рисунок 2).

I этап

- Оценка эффективности диагностики ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию на современном этапе

**II этап**

- Выявление и ранжирование ФР наличия ЛГ по их значимости
- Разработка скринингового метода комплексной оценки риска наличия ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию

**III этап**

- Оценка клинического значения видоизмененных ЛГ, выявленных с помощью разработанного скринингового метода

**IV этап**

- Разработка методов вторичной профилактики ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию



Рисунок 2 – Дизайн исследования (разработан автором)

В ходе **первого этапа** исследования была проведена оценка эффективности диагностики ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, на современном этапе. 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: регулярность проведения осмотра и пальпации мест инъекций медицинским работником и, как следствие, частота выявляемости ЛГ, 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: паравумбиликальная область с радиусом 2 см, латеральные поверхности бедер, плеч и области ягодиц [Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., 2012]. После чего 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 с противоречивым вкладом в развитие ЛГ, 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 инсулиновтерапии, а также места инъекций [Hauner H., Stockamp B., Haastert B., 1996; Hajheydari Z. et al., 2011; Saez-de Ibarra L., Gallego F., 1998; Vardar B., Kizilci S., 2007; Omar M.A., El-Kafoury A.A., El-Araby R.I., 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 (НвА1с), схему инсулиновтерапии, устройства для введения инсулина, тип вводимого инсулина, смену длины игл в течение заболевания, условия хранения открытого флакона инсулина, длину игл, воздействие на место инъекции, удержание иглы в коже после инъекции, наличие капли на конце иглы после инъекции, а также болезненность инъекций.

Таким образом, суммарно в работе было проанализировано 24 ФР, которые являлись как качественными, так и количественными признаками: 10 «основных» и 14 «дополнительных».

Следующим шагом стала разработка статистической модели оценки риска наличия ЛГ у больных СД, получающих инсулиновтерапию. 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 инсулиновтерапию, и выделить пациентов с высоким риском обсуждаемой патологии.

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

В ходе **третьего этапа** данной работы была проведена оценка клинического значения видоизмененных ЛГ, выявленных с помощью разработанного скринингового метода.

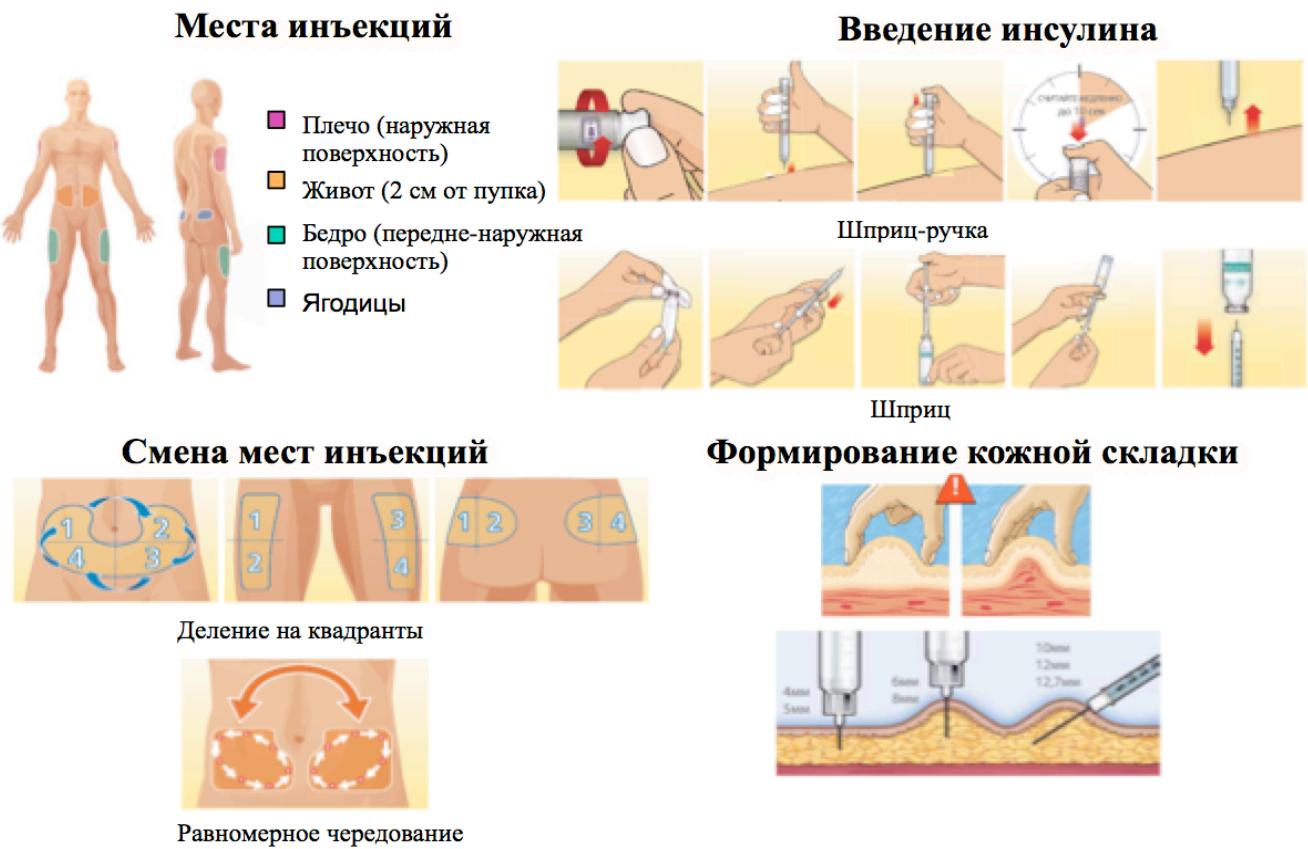
Для этого было проведено проспективное когортное исследование на пациентах группы IV (50 больных СД с ЛГ из группы I, отобранных простым случайным образом) длительностью 6 месяцев.

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 (рисунок 3), 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 инсулиновтерапии (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 пациентов 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.

2.2. Клиническая характеристика больных

Для реализации первого этапа исследования были сформированы группы А и Б. В группу А вошли 60 врачей-эндокринологов, отобранных случайным образом из 4 больниц и 15 поликлиник г. Ростова-на-Дону и Ростовской области, из них 54 женщины (65,8 %) и 6 мужчин (34,2 %). Средний лечебный стаж участников этой группы составил $16,96 \pm 13,75$ лет. Основные параметры, характеризующие участников группы А, представлены ниже (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика участников группы А (разработана автором)

Показатель	Группа А (n = 60)
Мужчины (n, %)	6 (34,2 %)
Женщины (n, %)	54 (65,8 %)
Возраст, года	$40,96 \pm 13,87$
Лечебный стаж, года	$16,96 \pm 13,75$
Квалификация:	
• Высшая категория (n, %)	21 (35 %)
• Первая категория (n, %)	25 (41,7 %)
• Вторая категория (n, %)	14 (23,3 %)

В группу Б вошли 50 пациентов с СД, получающих инсулиновую терапию, отобранных случайным образом из 2 больниц и 10 поликлиник г. Ростова-на-Дону и Ростовской области 16 мужчин (32 %) и 34 женщины (68 %). Средний возраст участников данной группы составил $43,78 \pm 14,91$ лет, средний стаж СД – $11,79 \pm 7,89$ лет, а средняя длительность инсулиновой терапии – $10,42 \pm 7,31$ лет. Основные параметры, характеризующие пациентов группы Б, представлены ниже (таблица 2).

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов группы Б (разработана автором)

Показатель	Группа Б (n = 50)
Мужчины (n, %)	16 (32 %)
Женщины (n, %)	34 (68 %)
Возраст, года	$43,78 \pm 14,91$
Стаж СД, года	$11,79 \pm 7,89$
Стаж инсулиновой терапии, года	$10,42 \pm 7,31$

Для реализации второго этапа исследования были сформированы группы I, II и III. В группу I вошли 117 пациентов с СД, получающих инсулиновую терапию и с подтвержденными ЛГ (40 мужчин (34,2 %) и 77 женщин (65,8 %)). Средний возраст обследованных этой группы составил $46,26 \pm 16,07$ лет, средний стаж СД составил $13,43 \pm 8,14$ лет, а средняя длительность инсулиновой терапии – $10,18 \pm 8,52$

лет. Основные параметры, характеризующие пациентов группы I, представлены ниже (таблица 3).

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов группы I (разработана автором)

Показатель	Группа I (n = 117)
Мужчины (n, %)	40 (34,2 %)
Женщины (n, %)	77 (65,8 %)
Возраст, года	46,26 ± 16,07
Стаж СД, года	13,43 ± 8,14
Стаж инсулинотерапии, года	10,18 ± 8,52
ИМТ, кг/м2	27,32 ± 6,01
САД, мм рт. ст.	123,58 ± 18,93
ДАД, мм рт. ст.	75,88 ± 8,68
Глюкоза натощак, ммоль/л	9,35 ± 2,17
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	10,76 ± 2,69
HbA1C, %	8,85 ± 1,79

Группа II (контрольная) – 23 пациента с СД, получающих инсулинотерапию без ЛГ (10 мужчин (43,5 %) и 13 женщины (56,5 %)). Средний возраст составил 40,42 ± 16,93 лет, средний стаж СД составил 10,19 ± 9,67 лет, а средняя длительность инсулинотерапии – 7,13 ± 6,51 лет. Общая характеристика пациентов групп II представлена ниже (таблица 4).

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов группы II (разработана автором)

Показатель	Группа II (n = 23)
Мужчины (n, %)	10 (43,5 %)
Женщины (n, %)	13 (56,5 %)
Возраст, года	40,42 ± 16,93
Стаж СД, года	10,19 ± 9,67
Стаж инсулинотерапии, года	7,13 ± 6,51
ИМТ, кг/м2	24,44 ± 5,94
САД, мм рт. ст.	124,21 ± 16,96
ДАД, мм рт. ст.	76,32 ± 11,34
Глюкоза натощак, ммоль/л	9,21 ± 2,61
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	10,85 ± 2,19
HbA1C, %	8,49 ± 1,53

Для настройки разработанной статистической модели была сформирована группа III, состоящая из 34 больных СД, получающих инсулиновую терапию, без уточнения диагноза ЛГ на момент включения в исследование (13 мужчин (38,2 %) и 21 женщина (61,8 %)). Средний возраст обследованных этой группы составил $43,61 \pm 16,05$ года, средний стаж СД – $12,39 \pm 8,59$ лет, а средняя длительность инсулиновой терапии – $9,74 \pm 7,24$ лет. Основные параметры, характеризующие пациентов группы III, представлены ниже (таблица 5).

Таблица 5 – Клиническая характеристика пациентов группы III (разработана автором)

Показатель	Группа III (n = 34)
Мужчины (n, %)	13 (38,2 %)
Женщины (n, %)	21 (61,8 %)
Возраст, года	$43,61 \pm 16,05$
Стаж СД, года	$12,39 \pm 8,59$
Стаж инсулиновой терапии, года	$9,74 \pm 7,24$
ИМТ, кг/м ²	$25,47 \pm 5,32$
САД, мм рт. ст.	$123,89 \pm 17,53$
ДАД, мм рт. ст.	$76,02 \pm 9,21$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$9,15 \pm 1,37$
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	$10,65 \pm 2,58$
HbA1C, %	$8,56 \pm 1,29$

Для решения задач третьего и четвертого этапов простым случайным образом была сформирована группа IV – 50 больных из группы I с подтвержденными ЛГ (19 мужчин (38 %) и 31 женщина (62 %)). Средний возраст обследованных этой группы составил $45,19 \pm 16,34$ года, средний стаж СД – $13,21 \pm 8,07$ лет, а средняя длительность инсулиновой терапии – $10,02 \pm 8,79$ лет. Основные параметры, характеризующие пациентов группы IV в момент верификации ЛГ на первом визите, представлены ниже (таблица 6).

Таблица 6 – Клиническая характеристика пациентов группы IV (разработана автором)

Показатель	Группа IV (n = 50)
Мужчины (n, %)	19 (38 %)
Женщины (n, %)	31 (62 %)
Возраст, года	$45,19 \pm 16,34$
Стаж СД, года	$13,21 \pm 8,07$
Стаж инсулинотерапии, года	$10,02 \pm 8,79$
ИМТ, кг/м ²	$26,34 \pm 6,07$
САД, мм рт. ст.	$123,54 \pm 17,89$
ДАД, мм рт. ст.	$77,45 \pm 8,87$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$9,03 \pm 1,58$
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	$10,27 \pm 2,72$
HbA1C, %	$9,27 \pm 1,32$

Для решения задач четвертого этапов простым случайным образом была сформирована группа V – 15 больных из группы I с подтвержденными ЛГ (6 мужчин (40 %) и 9 женщина (60 %)). Средний возраст обследованных этой группы составил $48,23 \pm 14,56$ лет, средний стаж СД – $12,94 \pm 8,13$ лет, а средняя длительность инсулинотерапии – $10,14 \pm 8,37$ лет. Основные параметры, характеризующие пациентов группы V в момент верификации ЛГ на первом визите, представлены ниже (таблица 7).

Таблица 7 – Клиническая характеристика пациентов группы V (разработана автором)

Показатель	Группа V (n = 15)
Мужчины (n, %)	6 (40 %)
Женщины (n, %)	9 (60 %)
Возраст, года	$48,23 \pm 14,56$
Стаж СД, года	$12,94 \pm 8,13$
Стаж инсулинотерапии, года	$10,14 \pm 8,37$
ИМТ, кг/м ²	$27,02 \pm 5,46$
САД, мм рт. ст.	$125,83 \pm 16,21$
ДАД, мм рт. ст.	$79,54 \pm 8,35$
Глюкоза натощак, ммоль/л	$8,79 \pm 1,89$
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	$10,64 \pm 2,92$
HbA1C, %	$9,14 \pm 1,41$

2.3. Методы исследования

Лабораторные и инструментальные исследования проводились на базе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и Городского Эндокринологического Центра МБУЗ «Городская больница № 4» г. Ростова-на-Дону. Набор клинического материала производился в течение 2011 – 2014 гг.

Всем больным, включенным в исследование, было проведено обследование согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2010, 2013). Оно включало в себя определение общего анализа крови, общего анализа мочи, микроальбуминурии, биохимического анализа крови с оценкой общего белка, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, общего билирубина, АСТ, АЛТ, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, калия и натрия. Кроме того, были проведены расчет скорости клубочковой фильтрации, осмотр нижних конечностей, оценка чувствительности стоп, оценка состояния глазного дна, измерение АД, а также ЭКГ и рентгенография грудной клетки.

Однако для реализации поставленной цели в работе представлены результаты только следующих исследований:

Клинический опрос и осмотр

По данным анамнеза определяли тип СД, длительность заболевания СД и длительность инсулинотерапии. Оценку антропометрических данных проводили при помощи электронных напольных 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, определяли рост больного (h) в метрах с точностью до двух знаков после запятой. После этого вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле ИМТ = m / h² (ВОЗ, 1999).

Анкетирование

Для реализации первого этапа исследования нами 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 (Приложение 1). Для пациентов группы Б была разработана анкета, состоящая из 11 пунктов (Приложение 2).

Для выявления ФР наличия ЛГ в ходе второго этапа исследования была использована модифицированная анкета по оценке техники инъекции у больных СД, получающих инсулинотерапию, состоящая из 27 вопросов (Приложение 3).

Оценка углеводного обмена

Оценку состояния углеводного обмена у больных СД производили при помощи однократного исследования уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) и через 2 часа после пищевой нагрузки (2чГП). 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). Данные оценивали согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2010, 2013).

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 [Баринов В.Г., 1966]. Далее, выполняли пальпацию зон введения инсулина [Потемкин В.В., 1978]. При наличии возвышений на данных участках, либо при наличии уплотнений в местах инъекций выставлялся предварительный диагноз ЛГ.

Поскольку на сегодняшний день ЛГ претерпели ряд изменений и могут не определяться визуально и пальпаторно, всем пациентам независимо от полученных результатов при осмотре и пальпации, 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 локализовались 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.

2.4. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов исследования выполнен с помощью программы «Statistica-10.0» (StatSoft Inc, USA). Обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики. Результаты количественных показателей представлены в виде $M \pm SD$, где M (Mean) – среднее значение, SD (standard deviation) – стандартное отклонение. Характер распределения данных оценивался критериями Колмогорова-Смирнова, Лиллифорса и Шапиро-Уилкса. Качественные переменные описывались абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Поскольку в исследовании распределение признаков носило ненормальный характер, при сравнении количественных показателей использовался критерий Манна-Уитни. При сравнении более двух групп или более двух повторных измерений поправка на множественные сравнения проводилась по методу Бонферрони. 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).

Статистическая модель (формула) была построена с помощью множественного регрессионного анализа, однако учитывая бинарность зависимой переменной (есть – нет ЛГ), была подвергнута логит-преобразованию, в результате которого приняла вид:

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

где p – вероятность наступления события;

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

z – стандартное уравнение множественной регрессии.

Полученная модель была настроена и математически проверена с помощью ROC-анализа. Для этого рассчитывали численный показатель площади под ROC-кривой [Area Under Curve, AUC] по методу трапеций [Zweig M.H., Campbell G., 1993; Davis J., Goadrich M., 2006]. Качество разработанной модели оценивали по экспертной шкале для значений AUC [Zweig M.H., Campbell G., 1993; Davis J., Goadrich M., 2006]. При разработке предлагаемой модели прибегали к помощи специалиста кафедры медико-биологической статистики (В.П. Омельченко, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой) и центральной научно-исследовательской лаборатории (С.А. Заруцкий, кандидат экономических наук, руководитель отдела биомедицинской статистики) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

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].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка эффективности диагностики липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию, в настоящее время по данным анкетирования врачей-эндокринологов г. Ростова-на-Дону и Ростовской области

В ходе первого этапа исследования проводилась оценка эффективности диагностики ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, в реальной практике. Несмотря на высокую распространенность ЛГ по данным современных исследований, на сегодняшний день диагноз ЛГ в историях болезней пациентов с СД практически не встречается. Следовательно, проведение ретроспективного анализа данных медицинской документации для реализации первого этапа являлось нецелесообразным. В связи с этим, для оценки эффективности диагностики ЛГ у больных СД в реальной клинической практике нами было проведено анкетирование как врачей-эндокринологов, так и больных СД, получающих инсулинотерапию.

С данной целью была сформирована группа А, куда вошли 60 врачей-эндокринологов, отобранных случайным образом из 4 стационаров и 15 поликлиник г. Ростова-на-Дону и Ростовской области. Всем участникам данной группы было предложено ответить на 5 вопросов, 4 из которых представляли собой вопросы тестового вида с возможными вариантами ответов.

Первым этапом необходимо было оценить отношение специалистов к проблеме ЛГ. С данной целью им был задан вопрос об актуальности ЛГ в настоящее время. И были получены следующие данные: 30 специалистов (50 %) назвали данную проблему актуальной, 14 врачей (23,3 %) – актуальной лишь в некоторой степени, а 4 доктора (6,7 %) – неактуальной. При этом 12 специалистов (20 %) об актуальности ЛГ не задумывались. Представление врачей-эндокринологов об актуальности ЛГ в настоящее время отражены ниже (рисунок

4). Полученные результаты демонстрируют, что более половины опрошенных специалистов считают данную проблему актуальной, что, в свою очередь, должно вести к своевременной диагностике и профилактике данного осложнения инсулинотерапии.

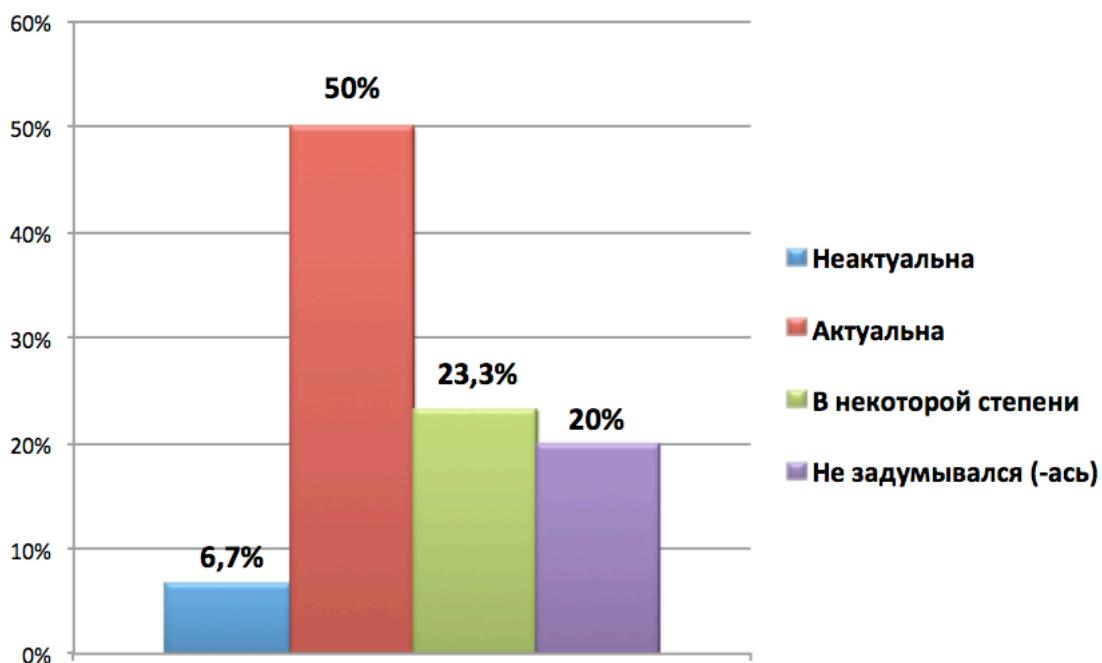


Рисунок 4 – Представление врачей-эндокринологов об актуальности ЛГ в настоящее время (разработан автором)

Однако дальнейшие результаты опроса противоречат этому предположению. Так, с помощью одного из вопросов было оценено, насколько врачи-эндокринологи знакомы с современной терминологией осложнений инсулинотерапии. Согласно полученным результатам, термин «Липогипертрофия» знали 14 врачей (23 %), в то время как 46 специалистов (77 %) с данным термином не встречались. Интересно, что 38 из них (63,3 %) использовали в клинической практике понятие «Липодистрофия». В то же время 8 врачей (13 %) полностью не осведомлены в терминологии постинъекционных осложнений инсулинотерапии.

При оценке частоты встречаемости ЛГ у пациентов с СД были получены следующие результаты: 24 специалиста (40 %) обнаруживают патологически измененную ПЖК у каждого десятого пациента, получающего инсулин, 6 врачей (10 %) встречают ЛГ у каждого третьего пациента, а 18 – (30 %) с данной патологией практически не сталкиваются. Подробные данные о частоте встречаемости ЛГ представлены ниже (рисунок 5).

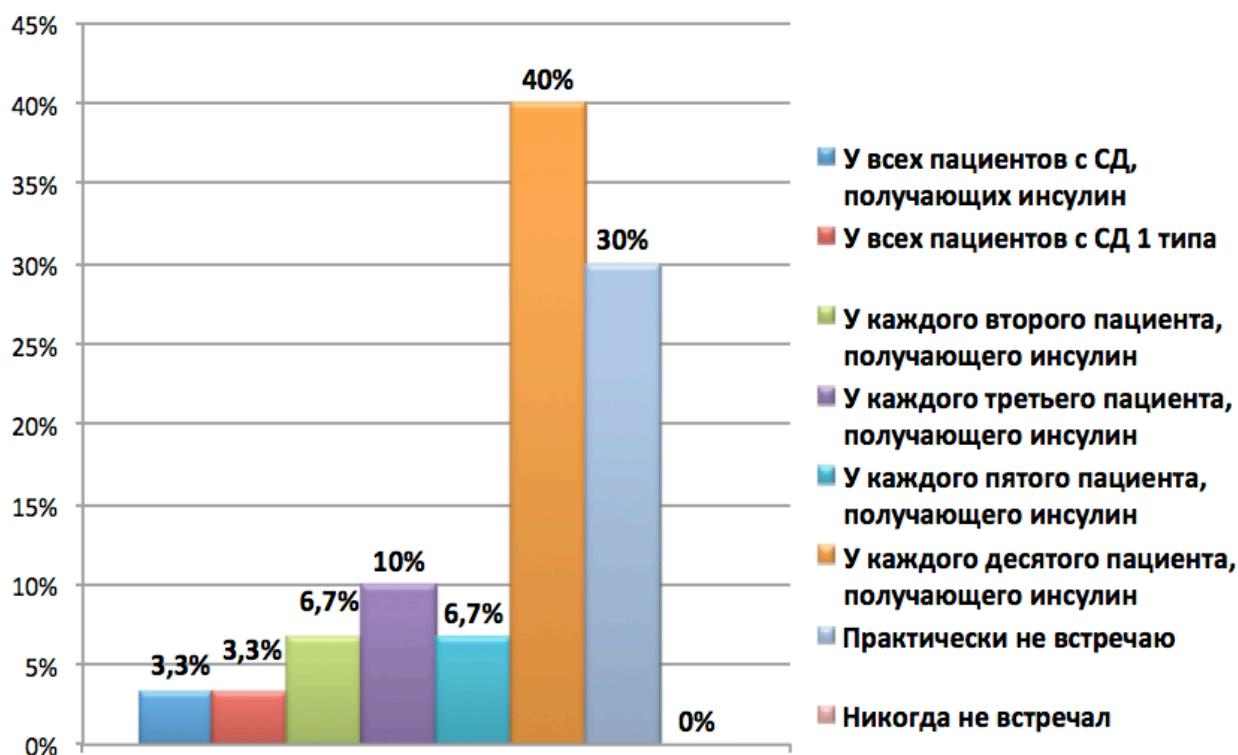


Рисунок 5 – Частота встречаемости ЛГ по данным врачей-эндокринологов группы А (разработан автором)

При ответе на вопрос о частоте выявляемости ими ЛГ мнения участников группы А распределились следующим образом: 24 врача (40 %) периодически диагностируют ЛГ, 24 специалиста (40 %) делают это редко, 6 докторов (10 %) всегда выявляют патологически измененную ПЖК, и 6 врачей (10 %) никогда не

выставляли такой диагноз. Результаты опроса о частоте выявляемости ЛГ представлены ниже (рисунок 6).

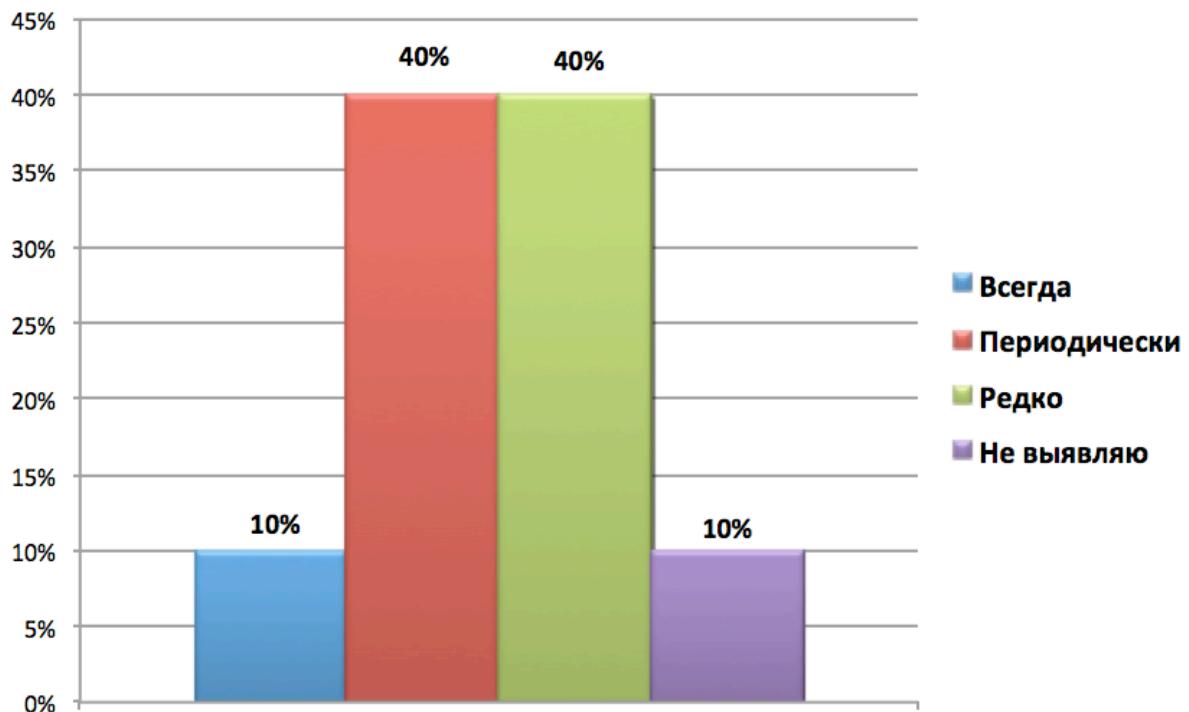


Рисунок 6 – Частота выявляемости ЛГ по данным врачей-эндокринологов группы А (разработан автором)

Ответ на вопрос о целевой группе пациентов, у которых следует проводить диагностику ЛГ, продемонстрировал следующие результаты: 30 специалистов (50 %) обследуют всех пациентов, получающих инсулинотерапию, 16 врачей (26,7 %) осматривают лишь больных с 1 типом СД, а 6 человек (10 %) – только при предъявлении пациентом жалоб на непонятные образования в подкожно-жировой клетчатке. Подробное представление участников группы А о целевой группе пациентов, у которых следует проводить диагностику ЛГ отражены ниже (рисунок 7).

Таким образом, несмотря на актуальность проблемы ЛГ, частота встречаемости и выявляемости по данным опроса специалистов оказывается достаточно низкой.



Рисунок 7 – Представление врачей-эндокринологов о целевой группе пациентов, у которых следует проводить диагностику ЛГ (разработан автором)

Более того, при анализе методов диагностики ЛГ обращает на себя внимание нерациональное их применение. Так, 52 врача (86,7 %) проводят только визуальную оценку мест инъекций, 30 специалистов (50 %) оценивают изменения ПЖК и пальпаторно, и визуально, а 8 врачей (13,3 %) вообще не проводят диагностику ЛГ.

Несмотря на невысокие результаты выявляемости ЛГ по данным опроса врачей-эндокринологов, большинство специалистов прекрасно осознают клиническую значимость патологических изменений ПЖК в клинической практике. Так, 54 врача (90 %) придерживались мнения о важном клиническом значении ЛГ. В то время как 4 доктора (6,7 %) отметили значимость данной проблемы лишь в определенных ситуациях, а 2 специалиста (3,4 %) о клиническом значении ЛГ не задумывались.

Высокое клиническое значение ЛГ подтверждается и согласно результатам при ответе на вопрос об обучении больных технике инъекций инсулина. Так, 52 врача (86,7 %) сообщили о проведении обучения пациентов, 6 специалистов

(10 %) – о его игнорировании, а 2 доктора (3,3 %) – о его проведении по просьбам самих пациентов.

При оценке информирования больных о наличии у них ЛГ были получены следующие ответы: 54 специалиста (90 %) демонстрируют пациентам зоны с патологически измененной ПЖК, но лишь 20 из них (33,3 %) указывают участки ЛГ в истории болезни или выписке. При этом 2 специалиста (3,3 %) наличие ЛГ у пациентов игнорируют.

При ответе на вопрос о причинах возникновения ЛГ 60 врачей (100 %) придерживались мнения, что патологически измененная ПЖК образуется из-за частых инъекций в одни и те же места. Среди прочих причин 26 специалистов (43,3 %) назвали редкую смену мест инъекций и наличие воспалительного процесса в ПЖК. Кроме того, 10 врачей (16,7 %) высказали мнение о введении больших доз инсулина, а 2 специалиста (3,3 %) предположили, что причины до сих пор неизвестны. Подробное представление участников группы А о причинах возникновения ЛГ представлены ниже (рисунок 8).

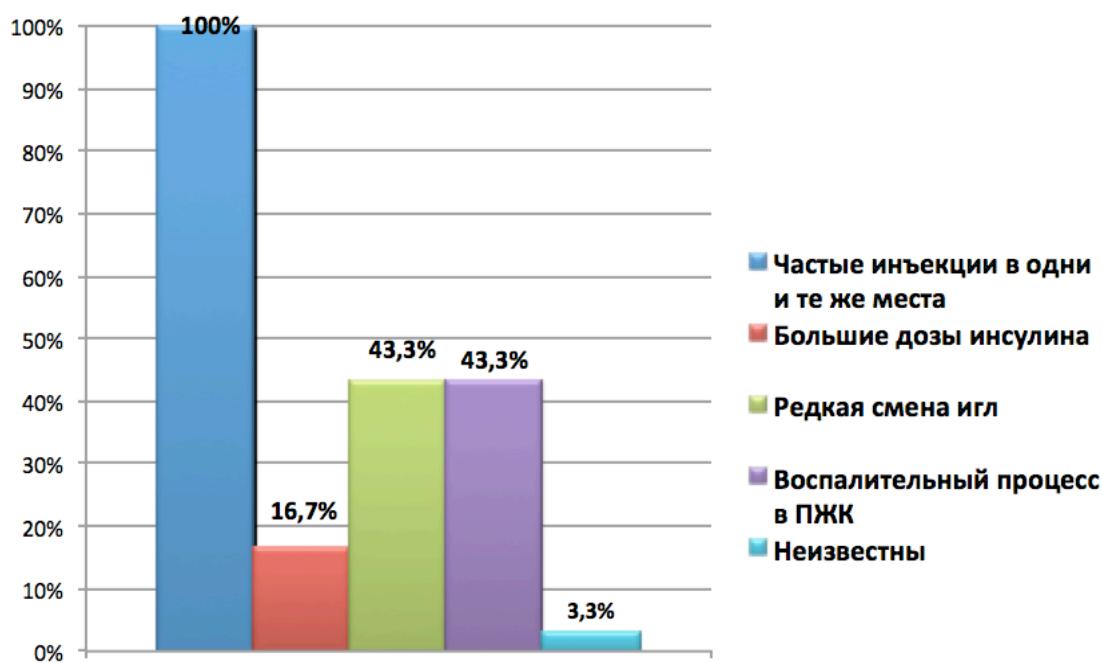


Рисунок 8 – Представление врачей-эндокринологов о причинах возникновения ЛГ (разработан автором)

Таким образом, в ходе первого этапа посредством анкетирования была проведена оценка эффективности диагностики ЛГ у больных СД по данным врачей-эндокринологов.

3.2. Оценка эффективности диагностики липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию, в настоящее время по данным анкетирования пациентов

После проведенного анкетирования врачей-эндокринологов нами были получены данные об эффективности диагностики ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, в реальной практике. Однако для формирования полноценной картины эффективности диагностики ЛГ необходимо было проанализировать мнения пациентов с СД по данному вопросу. В связи с этим, была сформирована группа Б, куда вошли 50 больных СД, получающих инсулинотерапию, отобранных случайным образом из 2 стационаров и 10 поликлиник г. Ростова-на-Дону и Ростовской области.

Всем участникам группы Б было предложено ответить на 11 вопросов, 9 из которых представляли собой вопросы тестового вида с возможными вариантами ответов.

Согласно данным анкетирования в опросе приняло участие 29 больных СД 1-го типа (58 %) и 21 человек с СД 2-го типа (42 %). Все пациенты получали инсулинотерапию. При этом различались схемы введения инсулина: 46 больных находились на физиологическом режиме (92 %), а 4 пациента использовали традиционную схему инсулинотерапии (8 %) (рисунок 9).

При ответе на вопрос о терминологии осложнений инсулинотерапии были получены следующие данные: 4 пациента (8 %) знакомы с термином «Липогипертрофия», а 46 больных (92 %) о таком осложнении инсулинотерапии не слышали.

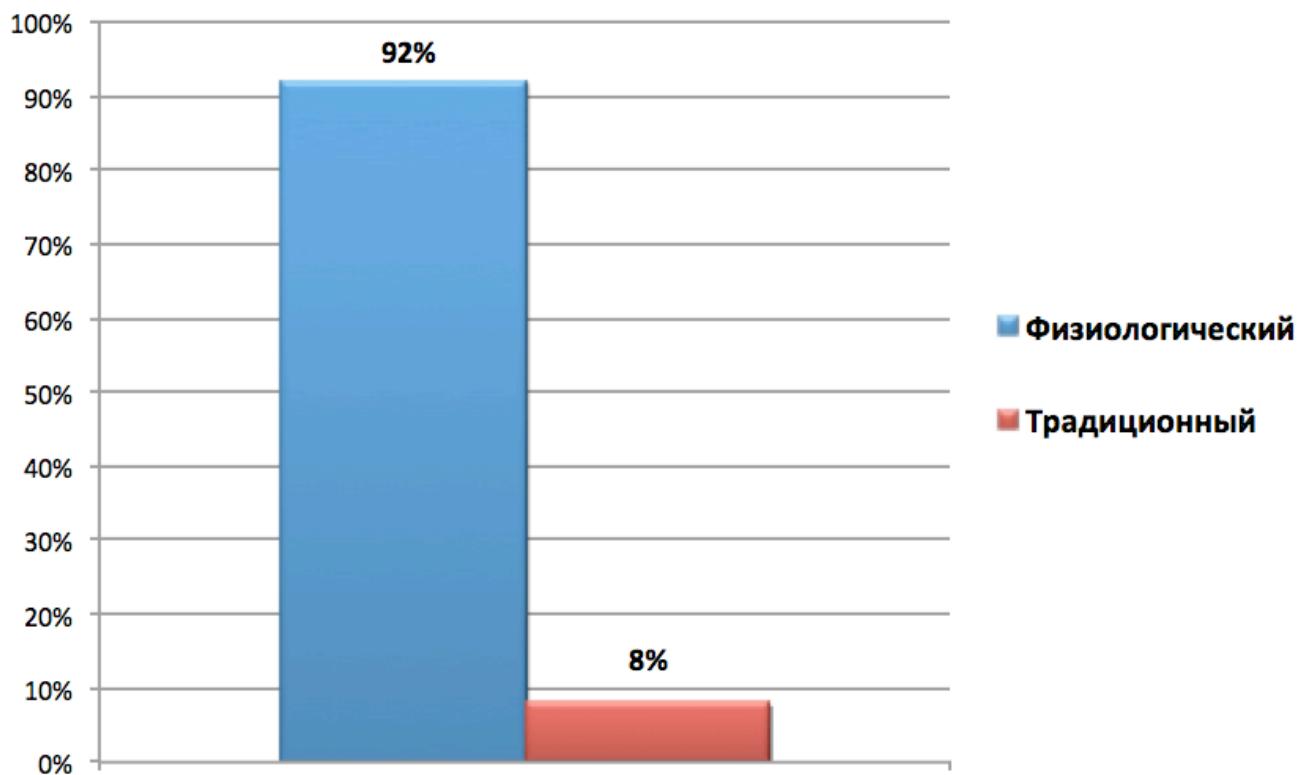


Рисунок 9 – Режим введения инсулина опрашиваемых пациентов СД
(разработан автором)

При оценке частоты выявляемости ЛГ мнения пациентов были распределены в зависимости от проводимых методов диагностики. Так, визуальная оценка мест инъекций выполнялась 30 больным (60 %), в то время как пальпация зон введения инсулина проводилась 22 пациентам (44 %). Ниже представлены подробные данные об оценке частоты выявляемости ЛГ у больных СД, получающих инсулин (рисунок 10).

Далее были оценены ответы пациентов о соблюдении диагностики ЛГ в зависимости от вида учреждения здравоохранения. При ответе на вопрос о регулярности оценки мест инъекции инсулина участковыми специалистами были получены следующие данные: 38 пациентам (76 %) участковый эндокринолог или терапевт никогда не осматривал места инъекции, 5 больным (10 %) осмотр проводился только на первом визите, при постановке на диспансерный учет, а 4 (8 %) - в случае предъявления жалоб на появление синяков или уплотнений в данных местах.

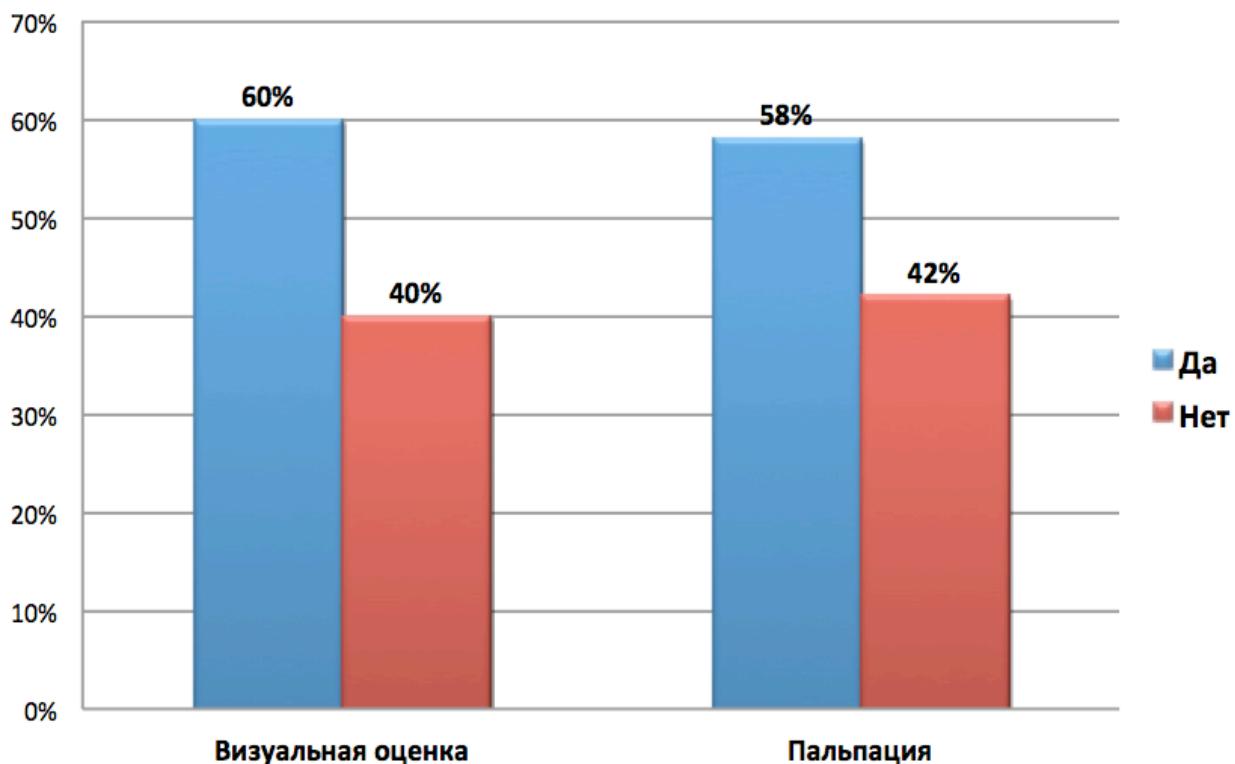


Рисунок 10 – Оценка частоты выявляемости ЛГ у больных СД, получающих инсулин, в зависимости от проводимых методов диагностики (разработан автором)

Подробные ответы на вопрос о регулярности оценки мест инъекций инсулина участковым эндокринологом или терапевтом представлены ниже (рисунок 11).



Рисунок 11 – Оценка регулярности осмотра мест инъекций инсулина участковым эндокринологом или терапевтом (разработан автором)

При оценке методов диагностики ЛГ участковым эндокринологом или терапевтом мнения пациентов распределились следующим образом: 9 больным (18 %) проводили пальпацию мест инъекций, 3 пациентам (6 %) выполняли визуальную оценку, а 38 больным (76 %) диагностика патологически измененной ПЖК не проводилась. На рисунке представлены подробные данные о выборе методов диагностики ЛГ участковыми специалистами (рисунок 12).

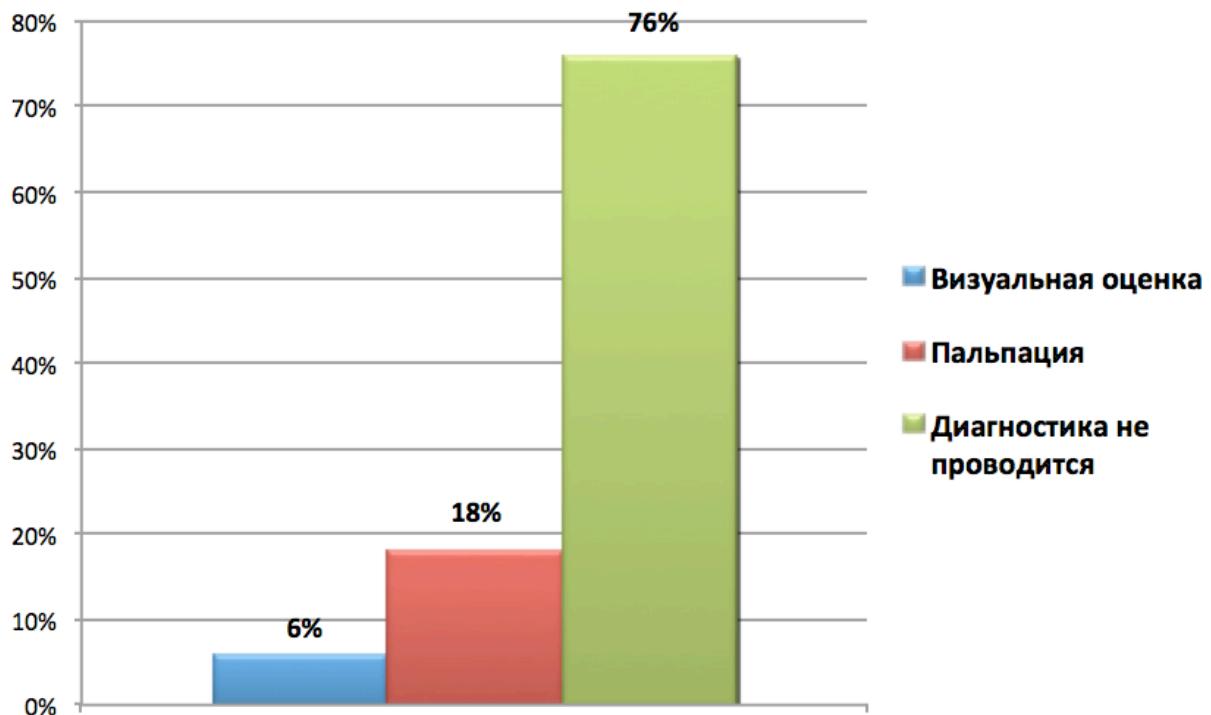


Рисунок 12 – Оценка методов диагностики ЛГ участковым эндокринологом или терапевтом (разработан автором)

При ответе на вопрос о регулярности оценки мест инъекций инсулина при госпитализации в эндокринологический стационар были получены следующие данные: 26 больным (52 %) специалисты никогда не осматривали места инъекций, 20 пациентам (40 %) осмотр проводился при поступлении в стационар, а 2 (4 %) - в случае предъявления жалоб на появление синяков или уплотнений в данных местах. Подробные ответы на вопрос о регулярности оценки мест инъекций инсулина при госпитализации в эндокринологический стационар представлены ниже (рисунок 13).

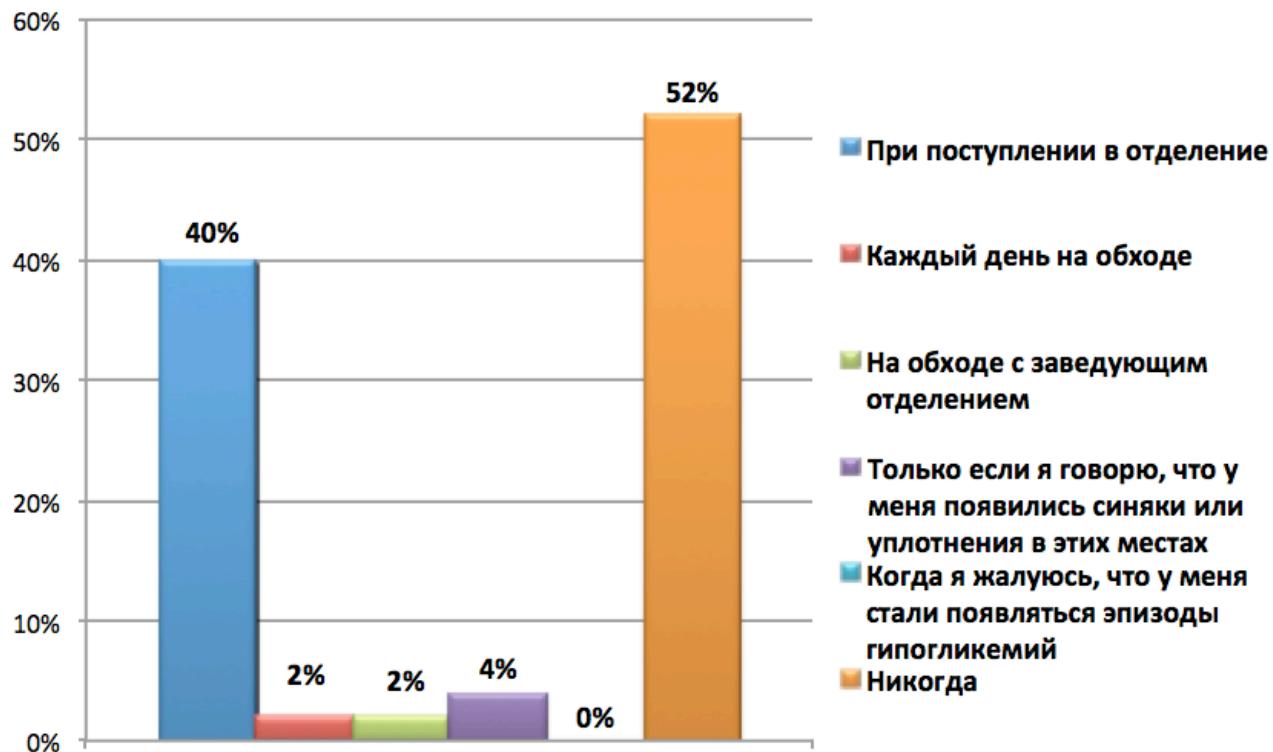


Рисунок 13 – Оценка регулярности осмотра мест инъекций инсулина при госпитализации в эндокринологический стационар (разработан автором)

При оценке методов диагностики ЛГ при госпитализации в эндокринологический стационар мнения пациентов распределились следующим образом: 16 больным (32 %) проводили пальпацию мест инъекций, 8 пациентам (16 %) выполняли визуальную оценку, а 26 больным (52 %) диагностика патологически измененной ПЖК не проводилась. На рисунке представлены подробные данные о выборе методов диагностики ЛГ при госпитализации в эндокринологический стационар (рисунок 14).

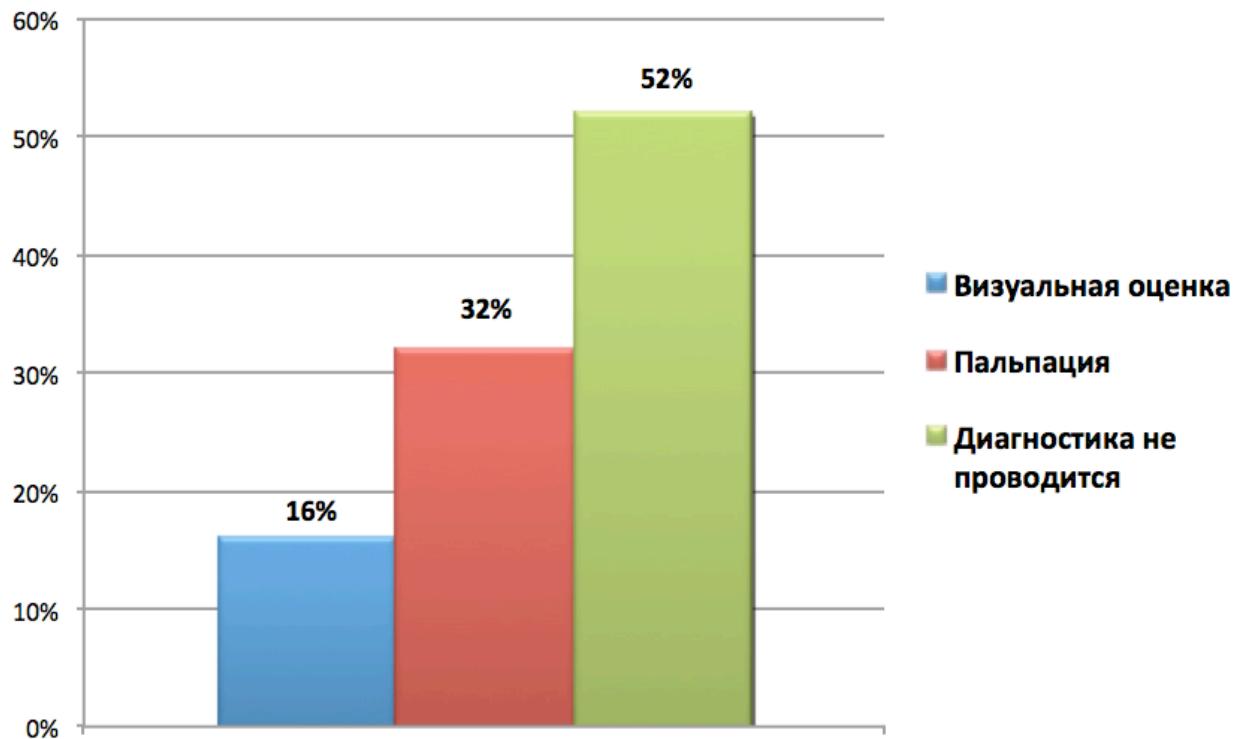


Рисунок 14 – Оценка методики осмотра мест инъекций при госпитализации в эндокринологический стационар (разработан автором)

Таким образом, для формирования полноценной картины эффективности диагностики ЛГ в ходе первого этапа были проанализированы мнения пациентов СД по данному вопросу.

3.3. Оценка классических методов диагностики липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию

Всем больным группы Б были выполнены осмотр и пальпация типичных зон введения инсулина. При наличии уплотнений в данных местах, верифицировались ЛГ. Оказалось, что на основании пальпаторных данных патологически измененная ПЖК была обнаружена у 23 пациентов (46 %) (рисунок 15).



Рисунок 15 – Пальпаторные изменения подкожно-жировой клетчатки
(разработан автором)

В то время как у 27 больных (54 %) уплотнений в данных участках выявлено не было, что позволяло продолжить инъекции инсулина в эти места (рисунок 16).



Рисунок 16 – Нормальная подкожно-жировая клетчатка (разработан автором)

Затем всем пациентам группы Б, включая и 27 пациентов, у которых не было клинически обнаружено ЛГ, выполнили УЗИ ПЖК мест инъекций инсулина. И ЛГ были обнаружены у 43 пациентов (86 %) (рисунок 17), включая тех 23 больных с пальпаторными изменениями.

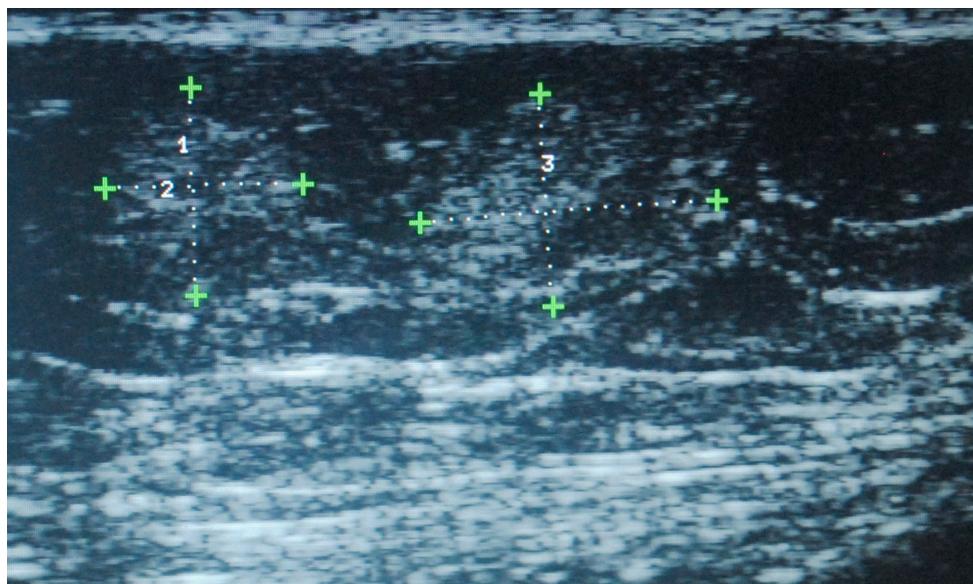


Рисунок 17 – ЛГ, неопределляемые при пальпации подкожно-жировой клетчатки (разработан автором)

На следующем рисунке представлены подробные результаты выявляемости ЛГ в зависимости от метода диагностики (рисунок 18).

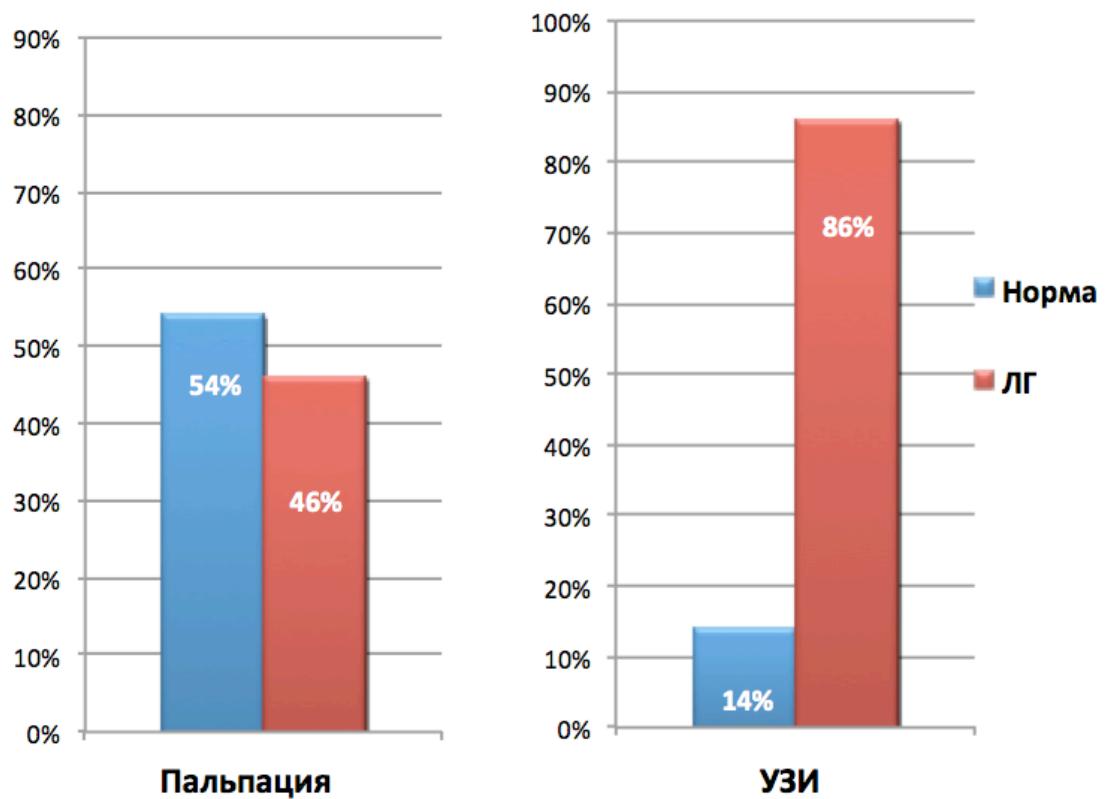


Рисунок 18 – Выявляемость ЛГ в зависимости от метода диагностики (разработан автором)

Таким образом, у пациентов группы Б в ходе первого этапа проведена оценка классических методов диагностики, таких как визуальный осмотр и пальпация, в сравнении с УЗИ ПЖК мест инъекций.

3.4. Обсуждение полученных результатов

После проведения 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 день актуальной. 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.

Таким образом, в настоящее время снижение эффективности диагностики ЛГ являются следствием видоизменения проблемы ЛГ. Предложенные методы диагностики утратили свою актуальность, поскольку ввиду появления более качественных высокоочищенных инсулинов, а также повышения их концентрации внешние проявления ЛГ претерпели изменения и могут не определяться ни визуально, ни при пальпации. Одним из решений в сложившейся ситуации может стать оптимизация диагностики с разработкой новых методов, доступных как для верификации диагноза, так и для скрининга ЛГ.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Выявление и ранжирование факторов риска наличия липогипертрофий по их значимости

Учитывая результаты первого этапа исследования, возникает необходимость оптимизации диагностики ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию. Решение проблемы видится в разработке точных и доступных в реальной клинической практике методов диагностики ЛГ. С данной целью в ходе реализации второго этапа нами была предпринята попытка разработать математическую модель оценки риска наличия ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию. Для этого было проведено выявление и ранжирование ФР наличия ЛГ по их значимости, а также непосредственно разработка указанной модели.

В связи с этим 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.

В ходе второго этапа исследования было проанализировано 24 ФР: 10 «основных» и 14 «дополнительных». Поскольку рассматриваемые ФР являются как количественными, так и качественными признаками нами был использован метод корреляционного анализа, в ходе которого установлена различная теснота связи ЛГ с некоторыми показателями. В ходе проведения корреляционного анализа, в зависимости от значений коэффициентов ранговой корреляции были отобраны 10 показателей, имеющих статистически значимую связь с наличием ЛГ

у больных СД, получающих инсулиновую терапию. Результаты проведенного корреляционного анализа представлены ниже (таблица 8).

Таблица 8 – Величина и статистическая значимость корреляционной зависимости между ФР ЛГ и патологическим изменением ПЖК (разработана автором)

Показатель	Пациенты с ЛГ (n=117)	
	Gamma	p
Стаж СД	0,29242	0,016955
Стаж инсулиновой терапии	0,32633	0,009609
ИМТ, кг/м ²	0,26842	0,030254
Обучение в Школе диабета	-0,98123	0,046529
Введение человеческого инсулина	0,366953	0,038844
Удержание иглы в коже после инъекции	-0,356564	0,014935
Капля на конце иглы после инъекции	0,462451	0,003340
Болезненность инъекции	0,503030	0,000454
Смена мест инъекций	0,369268	0,014726
Количество инъекций одной иглой	0,334483	0,008510
Возраст	0,12952	0,289559
Пол	-0,3148	0,0574447
Тип СД	0,17647	0,323849
Доза вводимого инсулина	-0,05106	0,722607
Уровень знаний пациента	0,026392	0,898286
Гликемия натощак, ммоль/л	0,06839	0,573478
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	0,03925	0,746008
HbA1c, %	0,191422	0,115062
Схема введения инсулина	0,13777	0,60237
Устройства для введения инсулина	0,10559	0,650468
Смена длины игл в течение заболевания	0,31677	0,06678
Хранение открытого флакона инсулина	0,14675	0,406827
Длина игл	0,08673	0,528227
Воздействие на место инъекции	-0,05826	0,702907

Согласно полученным результатам, по данным коэффициента ранговой корреляции Гамма была выявлена прямая связь между наличием ЛГ и стажем инсулиновой терапии, длительностью сахарного диабета, индексом массы тела, использованием человеческого типа инсулина, сменой мест инъекций, количеством инъекций одной иглой, болезненностью инъекции, а также с наличием капли на конце иглы после инъекции. Также была установлена

статистически значимая обратная связь с обучением больных в Школе диабета и удержанием иглы в коже после введения инсулина.

Таким образом, принимая во внимание результаты корреляционного анализа, для второго этапа исследования были отобраны вышеуказанные параметры, 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 также удержание иглы в коже после инъекции.

Далее посредством построения ROC-кривых и расчета численного показателя площади под кривой (AUC) методом трапеций были выделены и стратифицированы показатели с высокими значениями предсказательной ценности (ПЦ).

Результаты построения ROC-кривых представлены ниже (рисунок 19).

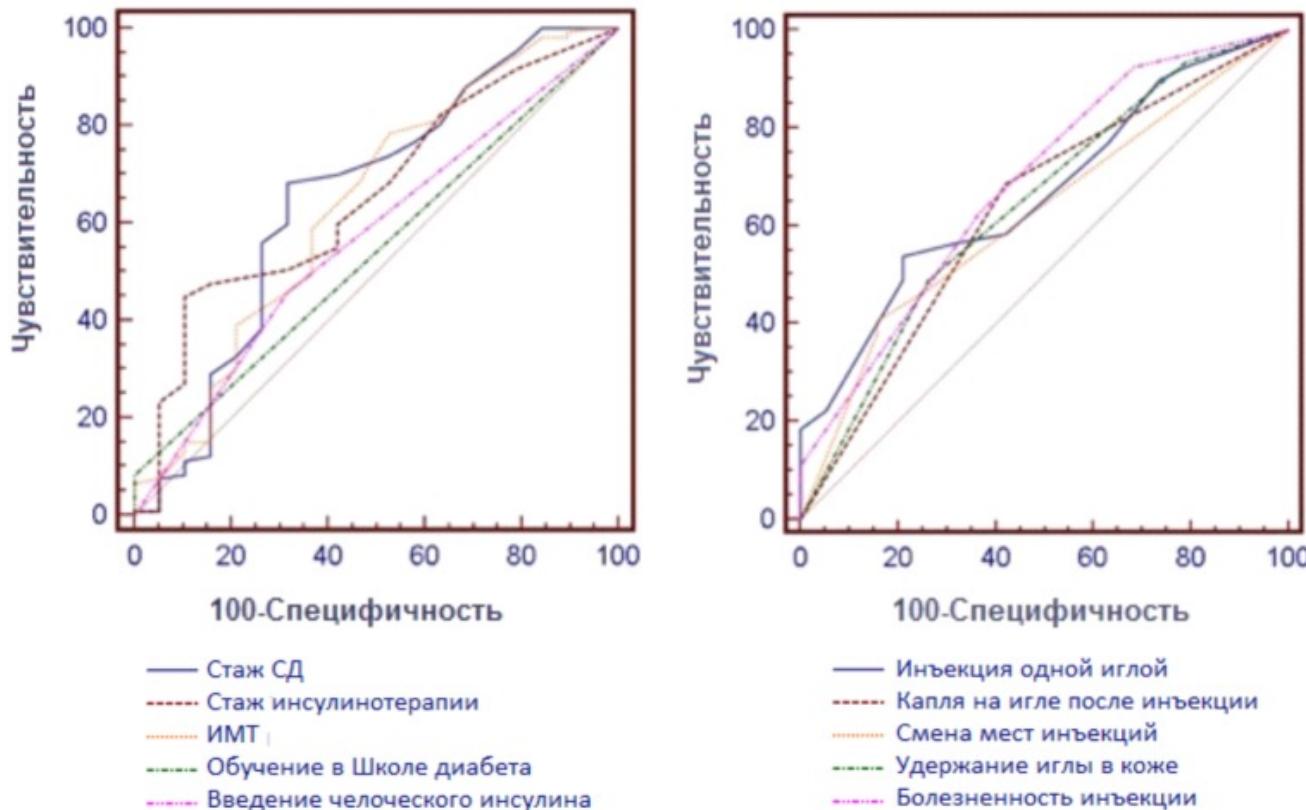


Рисунок 19 – Показатели ROC-анализа для 10 ФР (разработан автором)

Стоит отметить, что для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100 % (идеальная чувствительность). Поэтому, чем ближе кривая к верхнему левому углу графика, тем выше предсказательная способность ФР. Чем ближе кривая расположена к диагональной прямой, тем менее эффективен выбранный показатель, поскольку диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов.

В результате этого, для продолжения исследования нами был оценен вклад отобранных 10-ти ФР в развитие ЛГ у больных СД, получающих инсулин, и их ПЦ (таблица 9).

Таблица 9 – Показатели оценки предсказательной ценности (AUC) для ФР ЛГ (разработана автором)

Факторы риска	AUC	Стандартное отклонение	95 % ДИ
Болезненность инъекции	0,686	0,0596	0,598 – 0,766
Инъекция одной иглой	0,666	0,0616	0,577 – 0,747
Стаж СД	0,656	0,0626	0,566 – 0,738
Стаж инсулинотерапии	0,656	0,0625	0,567 – 0,739
Капля на игле после инъекции	0,632	0,0645	0,542 – 0,716
Смена мест инъекций	0,623	0,0653	0,532 – 0,707
Удержание иглы в коже	0,644	0,073	0,554 – 0,726
ИМТ	0,640	0,064	0,549 – 0,723
Обучение в Школе диабета	0,542	0,0732	0,451 – 0,631
Введение человеческого инсулина	0,571	0,0689	0,480 – 0,659

4.2. Разработка скрининговой модели комплексной оценки риска наличия липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулиновую терапию

Далее была непосредственно создана математическая модель. Модель была построена с учетом множественного регрессионного анализа, но учитывая бинарность зависимой переменной (есть – нет ЛГ), была подвергнута логит-преобразованию, в результате которого формула приняла вид:

$$p = \frac{e^z}{1 + e^z}, \quad (2)$$

где p – вероятность наступления события;

e – основание натуральных логарифмов;

z – стандартное уравнение множественной регрессии.

Регрессионная модель была построена непосредственно методом пошагового включения (forward selection), предполагающего пошаговое включение в уравнение независимых переменных, оказывающих наибольшее влияние на зависимую переменную, до последнего имеющего значимое влияние фактора.

В ходе пошаговой селекции для выделенных переменных были рассчитаны коэффициенты логистической регрессии (прогностические коэффициенты) (таблица 10).

Таблица 10 – Значения коэффициентов логистической регрессии (разработана автором)

Показатели	Коэффициент прогнозирования	p
Болезненность инъекции	1,62	0,000454
Капля на конце иглы после инъекции	0,76	0,003340
ИМТ	0,31	0,030254
Стаж инсулиновой терапии	0,27	0,009609
Количество инъекций одной иглой	0,13	0,008510
Смена мест инъекций	-0,04	0,014726
Введение человеческого инсулина	-0,21	0,038844

Показатели	Коэффициент прогнозирования	<i>p</i>
Стаж СД	-0,22	0,016955
Удержание иглы в коже после инъекции	-1,46	0,014935
Обучение в Школе диабета	-11,38	0,046529

Уравнение логистической регрессии, описывающее вероятность наличия ЛГ, приняло вид:

$$p = \frac{e^z}{1 + e^z}, \quad (3)$$

где p – прогностический уровень риска ЛГ;

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

z – коэффициент регрессии.

$$z = 17 - 0,22 \cdot T_1 + 0,27 \cdot T_2 + 0,31 \cdot \text{ИМТ} - 11,38 \cdot K_1 - 0,21 \cdot K_2 - 0,04 \cdot K_3 + 0,76 \cdot K_4 - 1,46 \cdot K_5 + 1,62 \cdot K_6 + 0,13 \cdot K_7, \quad (4)$$

где T_1 – длительность заболевания сахарным диабетом, лет;

T_2 – длительность инсулинотерапии, лет;

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

K_1 – коэффициент обучения в Школе диабета;

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;

K_6 – коэффициент болевого восприятия инъекции;

K_7 – количество инъекций, совершенных одной иглой, раз.

Поскольку некоторые ФР ЛГ, вошедшие в формулу, характеризовали качественные признаки и принимали значения от 0 до 5, то для удобства их описания было введено понятие «коэффициентов». Коэффициент обучения в

Школе диабета (K_1), величине которого при обучении больного в Школе диабета присваивали числовое значение, равное «1», при отсутствии обучения – «0». Коэффициент использования типа инсулина (K_2), значению которого в случае использования больным человеческого инсулина, присваивали числовое значение, равное «1», при использовании больным аналоговых инсулинов – «0». Коэффициент смены мест инъекций (K_3), величине которого, при совершении инъекции в течение дня каждый раз в одной и той же зоне, в место, отстоящее от места предыдущей инъекции не менее чем на 2 см, присваивали числовое значение, равное «1», при совершении инъекции в течение дня каждый раз в одной и той же зоне, в место, отстоящее от места предыдущей инъекции менее чем на 2 см – «3», при совершении инъекции в течение дня каждый раз в новое место в новой зоне – «2», при произвольном введении инсулина в течение дня в любое место и любую зону – «4». Коэффициент наличия капли на конце иглы по окончанию инъекции (K_4), величине которого в случае наличия капли присваивали числовое значение, равное «1», при отсутствии капли – «0». Коэффициент удержания иглы в подкожно-жировой клетчатке во время инъекции (K_5), в секундах, значению которого при удержании иглы менее 5 с присваивали числовое значение, равное «1», от 5 до 10 с – «2», более 10 с – «3». Коэффициент болевого восприятия инъекции (K_6), значению которого в случае, когда пациент боль не ощущает никогда, присваивали числовое значение, равное «1», практически никогда – «2», иногда ощущает – «3», часто – «4», всегда – «5».

Далее 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 была сформирована группа III, в которую вошли 34 пациента с СД, получающих инсулинотерапию.

Для данной тестовой группы была построена ROC-кривая разработанной модели (рисунок 20).

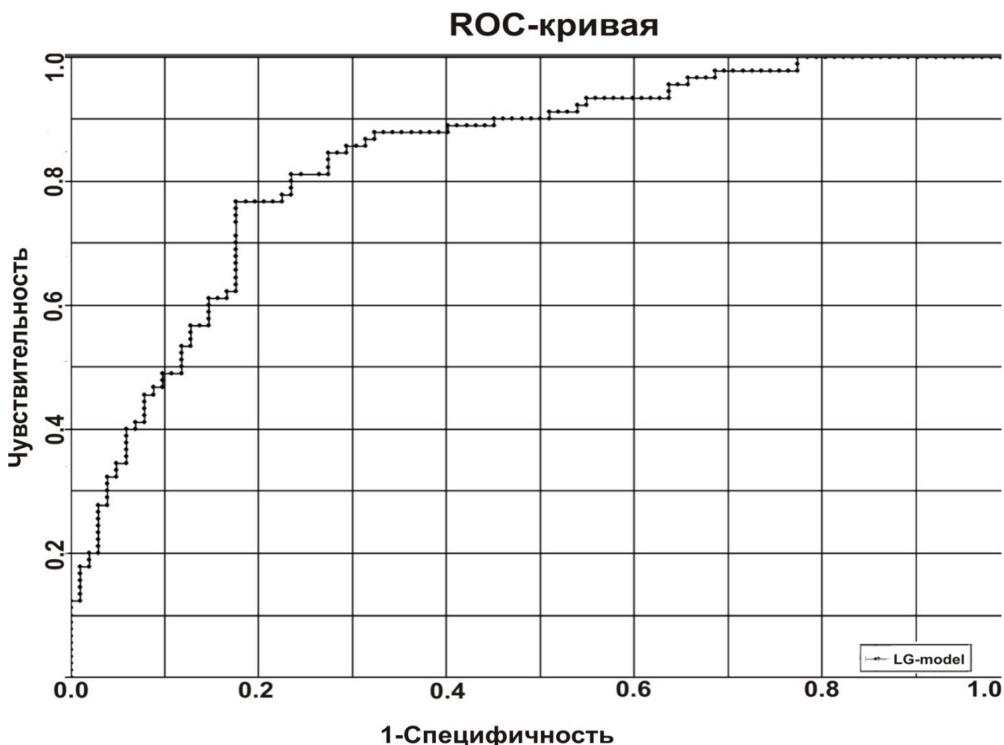


Рисунок 20 – ROC-кривая модели для группы III (разработан автором)

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.

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 изменённой 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 %). Полученные результаты приведены ниже (таблица 11).

Таблица 11 – Характеристика полученных результатов (разработана автором)

Результаты	<i>n</i>	Результаты	<i>n</i>
Истинно положительные	22	Истинно отрицательные	7
Ложно отрицательные	4	Ложно положительные	1

На основании полученных данных была рассчитана чувствительность прогностической модели комплексной 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 %.

Таким образом, разработанная скрининговая модель комплексной оценки риска наличия ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, приняла конечный вид:

$$p = \frac{e^z}{1 + e^z}, \quad (5)$$

где p – прогностический уровень риска ЛГ;

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

z – коэффициент регрессии.

$$z = 17 - 0,22 \cdot T_1 + 0,27 \cdot T_2 + 0,31 \cdot \text{ИМТ} - 11,38 \cdot K_1 - 0,21 \cdot K_2 - 0,04 \cdot K_3 + 0,76 \cdot K_4 - 1,46 \cdot K_5 + 1,62 \cdot K_6 + 0,13 \cdot K_7, \quad (6)$$

T_1 – длительность заболевания сахарным диабетом, лет;

T_2 – длительность инсулинотерапии, лет;

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

K_1 – коэффициент обучения в Школе диабета;

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;

K_6 – коэффициент болевого восприятия инъекции;

K_7 – количество инъекций, совершенных одной иглой, раз.

При значении $p < 0,5$ риск наличия ЛГ расценивается как низкий, а $p \geq 0,5$ – как высокий.

4.3. Практическое применение скринингового метода комплексной оценки риска липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию

Для практического применения модели оценки риска наличия ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, была разработана методика «Способ диагностики липогипертрофии у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию».

Данный способ заключается в том, что у пациента СД по стандартной методике, согласно критериям ВОЗ, определяют ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ [WHO, 1997]. Далее исследуют анамнез больного, по данным которого определяют длительность заболевания сахарным диабетом (T_1) и инсулинотерапии (T_2), в полных целых годах. Затем определяют коэффициент обучения в Школе диабета (K_1), величине которого при обучении больного в Школе диабета присваивают числовое значение, равное «1», при отсутствии обучения – «0». После этого определяют коэффициент использования типа инсулина (K_2), значению которого в случае использования больным человеческого инсулина, присваивают числовое значение, равное «1», при использовании больным аналоговых инсулинов – «0».

Затем определяют коэффициент смены мест инъекций (K_3), величине которого при совершении инъекции в течение дня каждый раз в одной и той же зоне в место, отстоящее от места предыдущей инъекции не менее чем на 2 см, присваивают числовое значение, равное «1». При совершении инъекции в течение дня каждый раз в одной и той же зоне в место, отстоящее от места предыдущей инъекции менее чем на 2 см – «3». При совершении инъекции в течение дня каждый раз в новое место в новой зоне – «2»; при произвольном введении инсулина в течение дня в любое место и любую зону – «4». Далее определяют коэффициент наличия капли на конце иглы по окончанию инъекции (K_4), величине которого в случае наличия капли присваивают числовое значение, равное «1», при отсутствии капли – «0». Затем определяют коэффициент удержания иглы в подкожно-жировой клетчатке во время инъекции (K_5), в секундах, значению которого при удержании иглы менее 5 сек. присваивают числовое значение, равное «1», от 5 до 10 сек. – «2», более 10 сек. – «3». После этого определяют коэффициент болевого восприятия инъекции (K_6), значению которого в случае, когда пациент боль не ощущает никогда, присваивают числовое значение, равное «1», практически никогда – «2», иногда ощущает – «3», часто – «4», всегда – «5». Далее определяют максимальное количество инъекций, совершенных одной иглой (K_7).

Подставляют значения показателей в предложенную формулу (Microsoft Excel) и рассчитывают прогностический уровень риска ЛГ (p). При значении $p < 0,5$ риск наличия ЛГ расценивают как низкий, а $p \geq 0,5$ – как высокий.

Практическая реализация предлагаемого способа иллюстрируется примерами из клинической практики.

Пример № 1. Пациентка Ч., 30 лет, болеет СД 1-го типа 1,5 года. Из анамнеза заболевания известно, что больная получает инсулиновую терапию в физиологическом режиме в течение 1,5 лет. После дебюта заболевания проходила обучение в Школе диабета. Для инъекций использует аналоговые инсулины, места инъекций меняет бессистемно, иглу меняет 1 раз в 3 дня, удерживая ее в коже каждый раз более 10 секунд. Введение инсулина иногда болезненно.

Объективно: нормостеническое телосложение, ИМТ 21 кг/м².

Данные обследования занесли в вычислительную программу (Microsoft Excel), в которую предварительно была введена разработанная формула. Согласно приведенной выше математической модели рассчитывается прогностический уровень риска ЛГ (р) (рисунок 21).

	A	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1													
2		T ₁	T ₂	ИМТ	K ₁	K ₂	K ₃	K ₄	K ₅	K ₆	K ₇	K ₈	p
3		-0,22	0,27	0,31	-27,38	-0,21	-0,04	0,13	0,76	-1,46	1,62		
4		1,5	1,5	21	1	0	4	9	1	1	3	0,59	
5													

Рисунок 21 – Расчет коэффициента р в примере № 1 (разработан автором)

У данной пациентки был выявлен высокий риск наличия ЛГ ($p = 0,59$).

Диагноз ЛГ был подтвержден при проведении УЗИ ПЖК мест инъекций инсулина. В зонах введения лоцировались округлые аваскулярные образования различных размеров, без капсулы, гиперэхогенные гомогенные по структуре, которые были интерпретированы как ЛГ (рисунок 22).

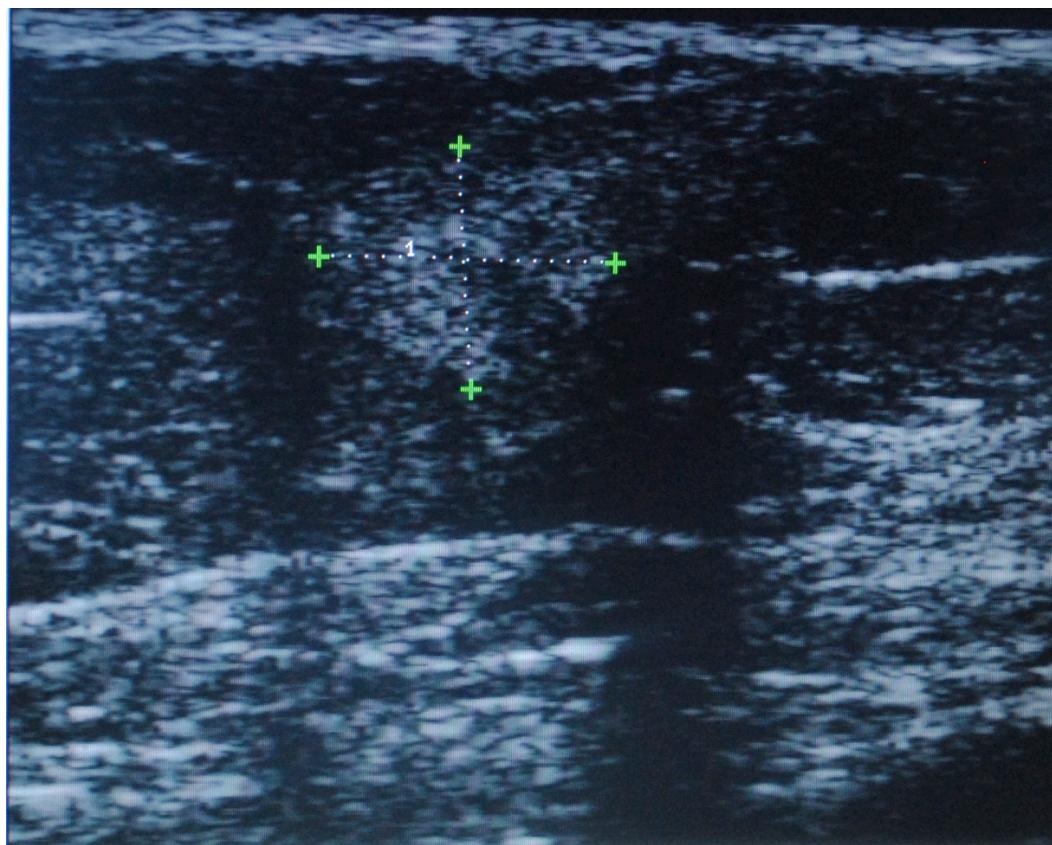


Рисунок 22 – УЗ-подтверждение ЛГ в примере № 1 (разработан автором)

Пример № 2. Пациентка Л., 59 лет, болеет СД 2-го типа 8 лет. Из анамнеза заболевания известно, что больная получает инсулинотерапию в физиологическом режиме в течение 3 лет. Два года назад пациентка прошла обучение в Школе диабета. Для инъекций использует человеческие инсулины, места инъекций меняет бессистемно, иглу меняет 1 раз в день, удерживая ее в коже каждый раз менее 5 секунд. Введение инсулина иногда болезненно.

Объективно: нормостеническое телосложение, ИМТ 28 кг/м².

Данные обследования занесли в вычислительную программу (Microsoft Exel), в которую предварительно была введена разработанная формула. Согласно приведенной выше математической модели рассчитывается prognostический уровень риска ЛГ (р) (рисунок 23).

Рисунок 23 – Расчет коэффициента p в примере № 2 (разработан автором)

У данной пациентки был выявлен высокий риск наличия ЛГ ($p = 0,88$).

Диагноз ЛГ был подтвержден при проведении УЗИ ПЖК мест инъекций инсулина. В зонах введения лоцировались округлые аваскулярные образования различных размеров, без капсулы, гиперэхогенные гомогенные по структуре, которые были интерпретированы как ЛГ (рисунок 24).

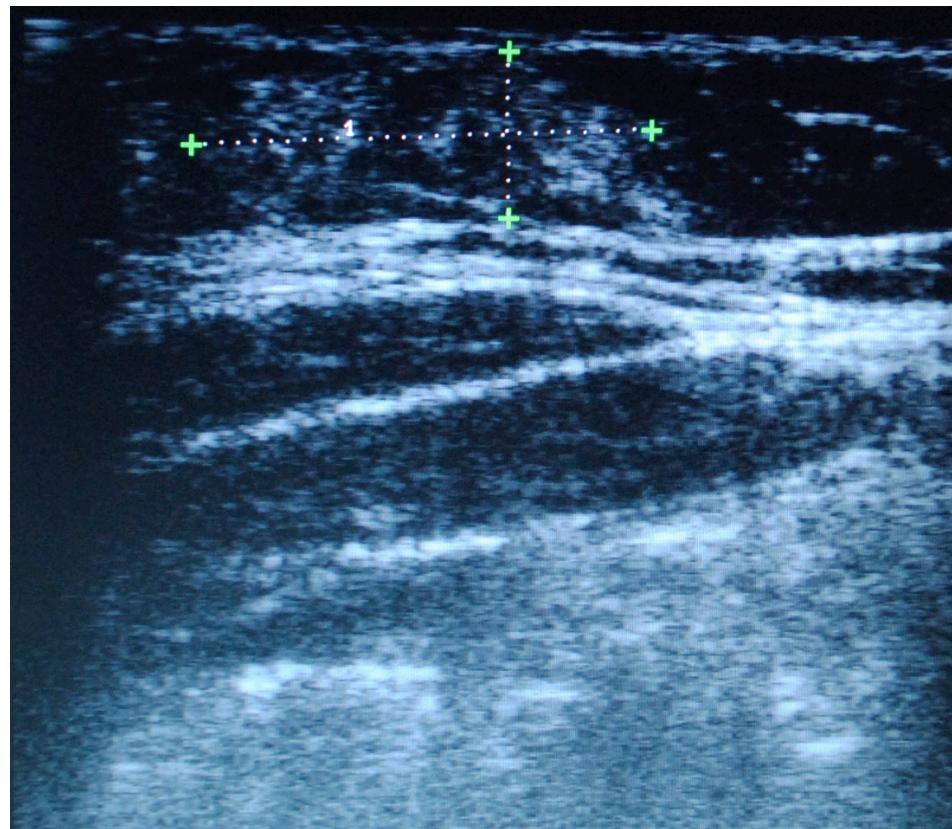


Рисунок 24. – УЗ-подтверждение ЛГ в примере № 2 (разработан автором)

Пример № 3. Пациентка К., 26 лет, болеет СД 1-го типа 6 лет. Из анамнеза заболевания известно, что больная получает инсулиновую терапию в физиологическом режиме в течение 6 лет. После дебюта заболевания проходила обучение в Школе диабета. Для инъекций использует аналоговые инсулины, инъекции совершают в течение дня каждый раз в новое место в новой зоне, иглу меняет после каждой инъекции, удерживая ее в коже каждый раз менее 5 секунд. Введение инсулина практически никогда не бывает болезненным.

Объективно: нормостеническое телосложение, ИМТ 21 кг/м².

Данные обследования занесли в вычислительную программу (Microsoft Excel), в которую предварительно была введена разработанная формула. Согласно приведенной выше математической модели рассчитывается прогностический уровень риска ЛГ (p) (рисунок 25).

	A	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1													
2		T_1	T_2	ИМТ	K_1	K_2	K_3	K_4	K_5	K_6	K_7	K_8	p
3		-0,22	0,27	0,31	-27,38	-0,21	-0,04	0,13	0,76	-1,46	1,62		
4		6	6	21	1	0	2	1	2	1	2	2	0,23
5													

Рисунок 25 – Расчет коэффициента p в примере № 3 (разработан автором)

У данной пациентки был выявлен низкий риск наличия ЛГ ($p = 0,23$).

Далее было выполнено УЗИ ПЖК мест инъекций инсулина, по результатам которого патологических изменений ПЖК выявлено не было (рисунок 26).

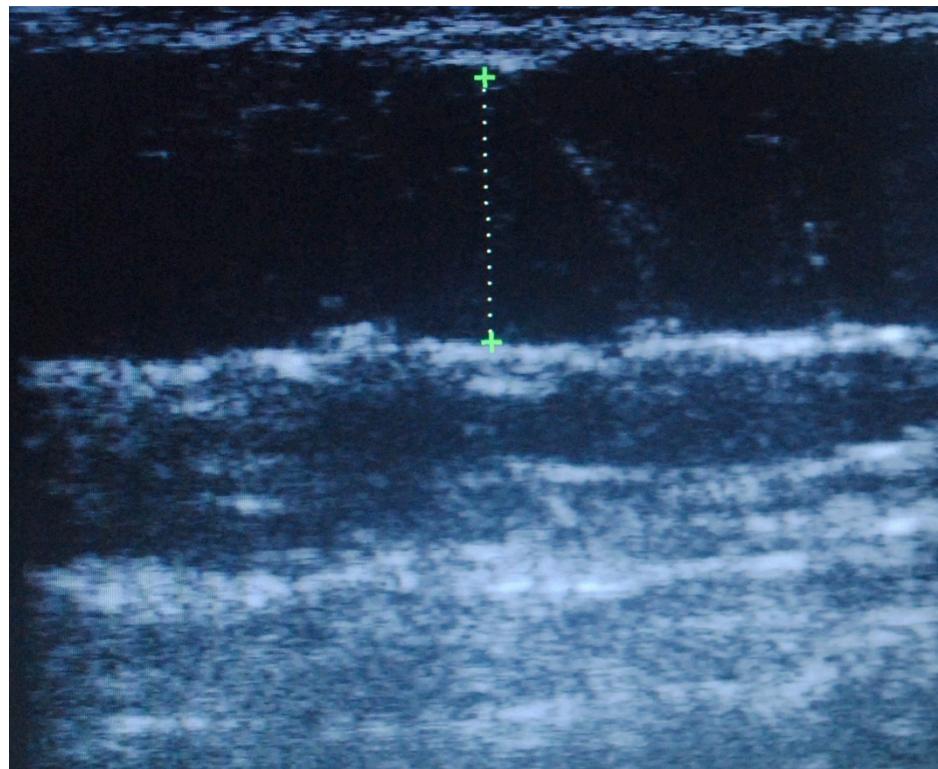


Рисунок 26 – УЗ-подтверждение отсутствия патологических изменений в ПЖК в примере № 2 (разработан автором)

Таким образом, разработанная методика «Способ диагностики липогипертрофии у больных сахарным диабетом, получающих инсулиновую терапию» продемонстрировала свою практическую значимость и возможность ее использования в реальной клинической практике.

4.4. Обсуждение полученных результатов

После проведения второго этапа исследования оказалось, что такие ФР, как 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 инсулиновой терапии, а также удержание иглы в коже после инъекции, могут рассматриваться как предикторы ЛГ и могут быть использованы

для прогнозирования наличия исследуемой патологии у больных СД, получающих инсулинотерапию. Следует отметить, что все ФР легко определяются с помощью сбора анамнеза и оценки антропометрических данных пациента и не требуют дополнительных финансовых и иных затрат.

На основании полученных данных был разработан скрининговый метод комплексной оценки риска наличия ЛГ, нашедший свою практическую реализацию в «Способе диагностики липогипертрофии у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию» [патент Российской Федерации на изобретение № 2523821], с высокими показателями эффективности, хорошего качества, обладающей высокой прогностической ценностью (85,3 %), удовлетворяющая требованиям, предъявляемым к скрининговым моделям. Данное изобретение позволяет оценить наличие ЛГ у больных СД, получающих инсулин, и сформировать группу повышенного риска для дальнейшего своевременного обследования.

Таким образом, разработанный скрининговый метод обладает высокой эффективностью, а также рядом преимуществ над уже известными методами диагностики ЛГ. Так, применение УЗИ мест инъекций требует использования высокотехнологичного оборудования и привлечения врачей смежных специальностей, что не всегда экономически оправданно. В то время как разработанный скрининговый метод позволит оптимизировать раннее выявление ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию, и, соответственно, может быть использован в реальной практике.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕТЬЕГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Подтверждение наличия видоизмененных липогипертрофий у пациентов, получающих инсулиновую терапию, с помощью разработанного скринингового метода

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 случайно отобранных из группы I) длительностью 6 месяцев.

В ходе выполнения третьего этапа у всех пациентов группы IV было подтверждено наличие видоизмененных ЛГ согласно разработанной методике «Способ диагностики липогипертрофии у больных сахарным диабетом, получающих инсулиновую терапию». Для этого всем больным рассчитан ИМТ, определены длительности заболевания сахарным диабетом (T_1) и инсулиновой терапии (T_2), а также коэффициент обучения в Школе диабета (K_1), коэффициент использования типа инсулина (K_2), коэффициент смены мест инъекций (K_3), коэффициент наличия капли на конце иглы по окончанию инъекции (K_4), коэффициент удержания иглы в подкожно-жировой клетчатке во время инъекции (K_5), коэффициент болевого восприятия инъекции (K_6) и максимальное количество инъекций, совершенных одной иглой (K_7). Данные обследования занесли в вычислительную программу (Microsoft Excel), в которую предварительно была введена разработанная формула. Согласно приведенной выше математической модели, рассчитали средний прогностический уровень риска ЛГ (p), который составил $0,71 \pm 0,13$.

Диагноз ЛГ был подтвержден при проведении УЗИ ПЖК мест инъекций инсулина. В зонах введения лоцировались округлые аваскулярные образования различных размеров, без капсулы, гиперэхогенные, гомогенные по структуре, которые были интерпретированы как ЛГ.

Таким образом, после проведения диагностики согласно разработанной методике у всех больных группы IV диагноз ЛГ был подтвержден.

5.2. Оценка состояния углеводного обмена после исключения инъекций в зоны видоизмененных липогипертрофий

Учитывая снижение всасывания и скорости утилизации инсулина в местах с патологически измененной ПЖК, и, как следствие, неконтролируемую абсорбцию инсулина из участков ЛГ, выявляемых пальпаторно, было предположено, что схожие нарушения будут и при введении инсулина в видоизмененные ЛГ. Таким образом, всем больным были даны рекомендации по смене мест инъекций и указаны зоны без патологических изменений ПЖК (рисунок 27).

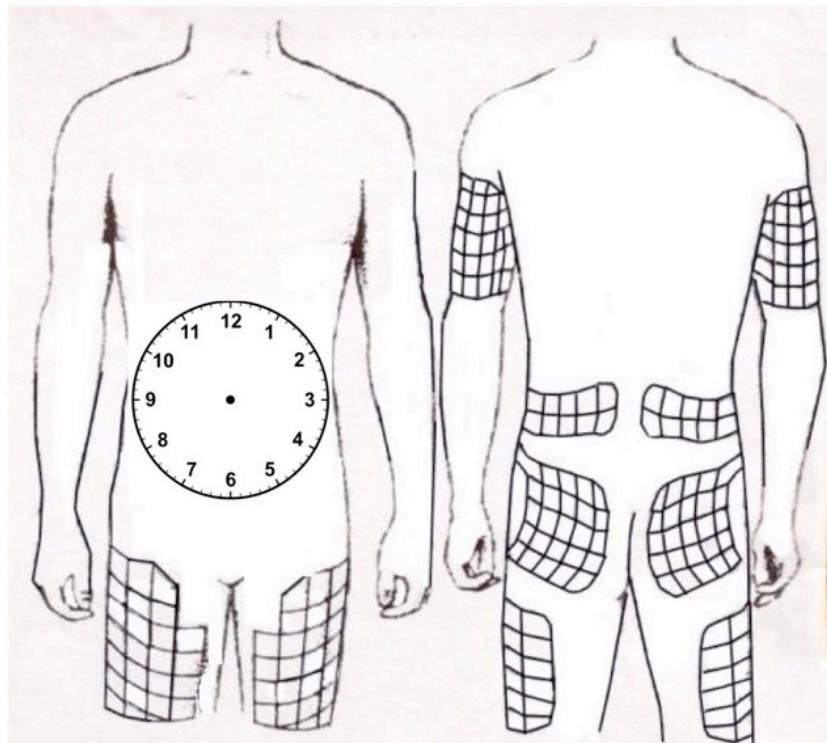
Далее пациентам группы IV была проведена оценка показателей углеводного обмена. Так, были проанализированы уровень тощаковой и постпрандиальной гликемии, уровень НbА1С на момент выявления ЛГ (визит 1), а также спустя 3 (визит 2) и 6 месяцев (визит 3).



Кабинет ультразвуковой диагностики

Ф.И.О. пациента_____

Год рождения_____ Дата исследования_____



Заключение

Врач кабинета УЗИ

Рисунок 27 – Бланк УЗИ с указанием зон ЛГ (разработан автором)

На каждом визите отмечалось улучшение всех показателей углеводного обмена. Так, уровень HbA1C на визите 1 составил $9,27 \pm 1,75 \%$, к визиту 2 значение стало $8,01 \pm 1,44 \%$, а на визите 3 – $7,43 \pm 1,02 \%$ ($p < 0,05$). Подробная динамика показателей углеводного обмена на 1 – 3 визитах представлена ниже (таблица 12).

Таблица 12 – 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}
HbA1C, %	$9,27 \pm 1,75$	$8,01 \pm 1,44$	$7,43 \pm 1,02$	0,0012	0,011	0,002
Глюкоза натощак, ммоль/л	$9,03 \pm 1,98$	$7,85 \pm 1,36$	$7,11 \pm 0,95$	0,031	0,042	0,023
Постпрандиальная глюкоза, ммоль/л	$10,27 \pm 2,72$	$10,02 \pm 1,78$	$9,34 \pm 1,21$	0,032	0,0007	0,011

Примечание: p_{1-2} – уровень статистической 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.

При контроле уровня гликемии натощак к визиту 2 отмечалось снижение глюкозы крови у 34 пациентов (68 %). На визите 3 улучшение показателей гликемии натощак наблюдалось уже у 39 больных (78 %). При этом, спустя 3 месяца после смены мест инъекций целевые значения уровня глюкозы натощак были достигнуты у 9 пациентов (19 %), а спустя 6 месяцев – у 11 больных (22 %) (рисунок 28).

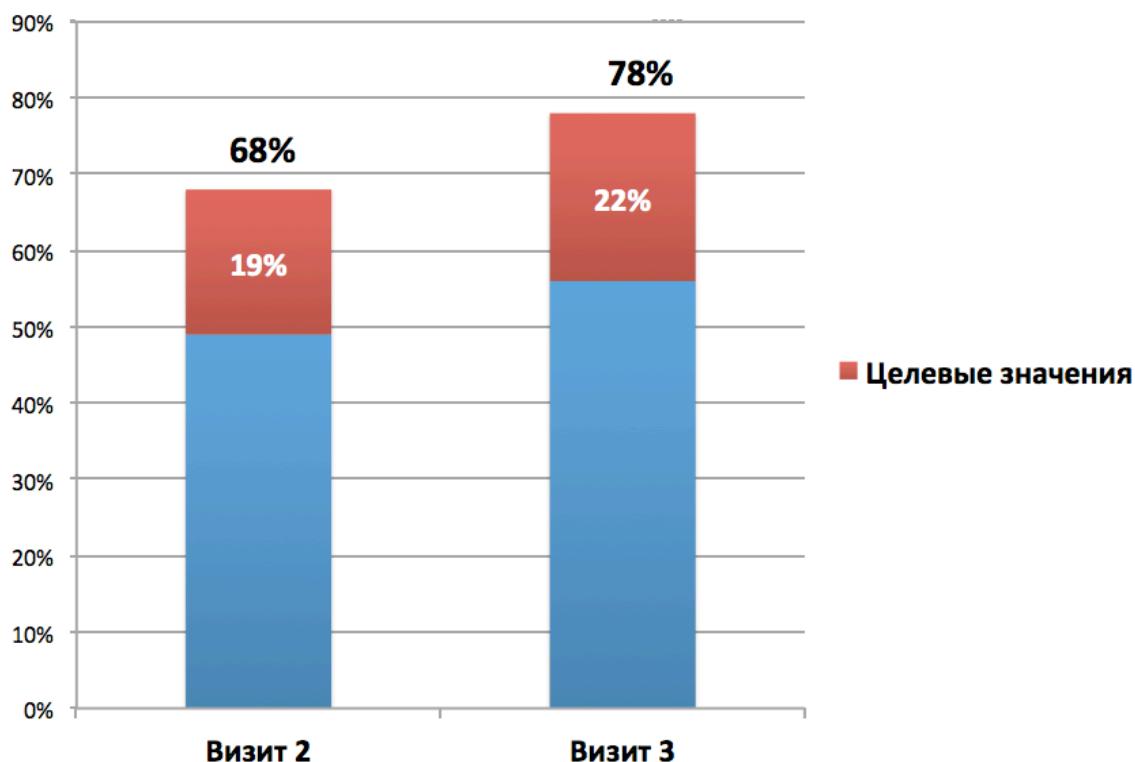


Рисунок 28 – Снижение гипергликемии натощак (разработан автором)

Схожие результаты были получены при оценке постпрандиальной гликемии. На визите 2 отмечалось снижение глюкозы крови у 30 больных (60 %), а к визиту 3 улучшение показателей постпрандиальной гликемии было выявлено у 35 пациентов (70 %). При этом, целевые значения уровня глюкозы после приема пищи были достигнуты у 8 больных (16 %) и у 10 пациентов (20 %) спустя 3 и 6 месяцев соответственно (рисунок 29).

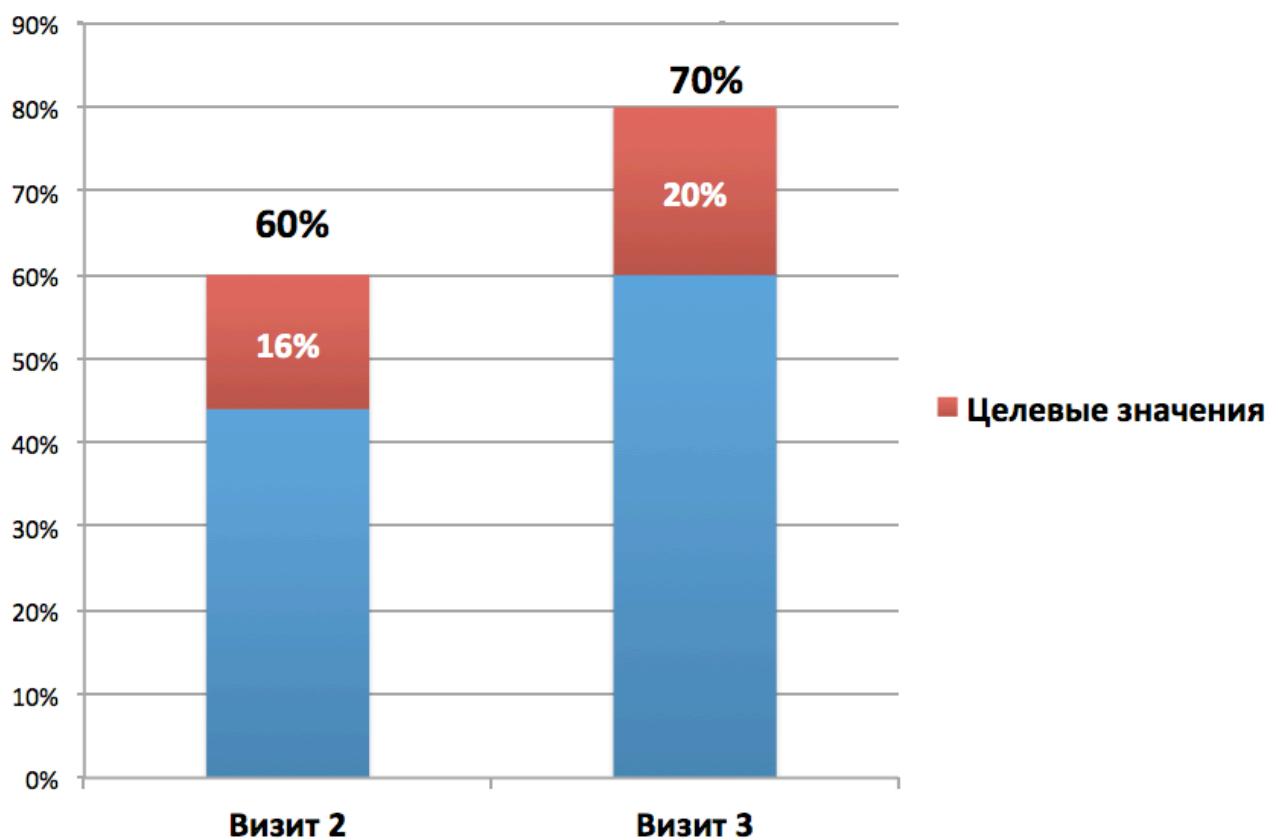


Рисунок 29 – Снижение постпрандиальной гипергликемии (разработан автором)

Наибольшее внимание было уделено оценке уровня HbA1C. И оказалось, что на визите 2 у 35 больных (70 %) отмечалось снижение уровня HbA1C. Однако только у 7 человек (14 %) были достигнуты целевые значения гликированного гемоглобина. При контроле уровня гликированного гемоглобина на визите 3 у 38

больных (76 %) отмечалось снижение HbA1C, при этом целевые значения были достигнуты у 9 человек (18 %) (рисунок 30).

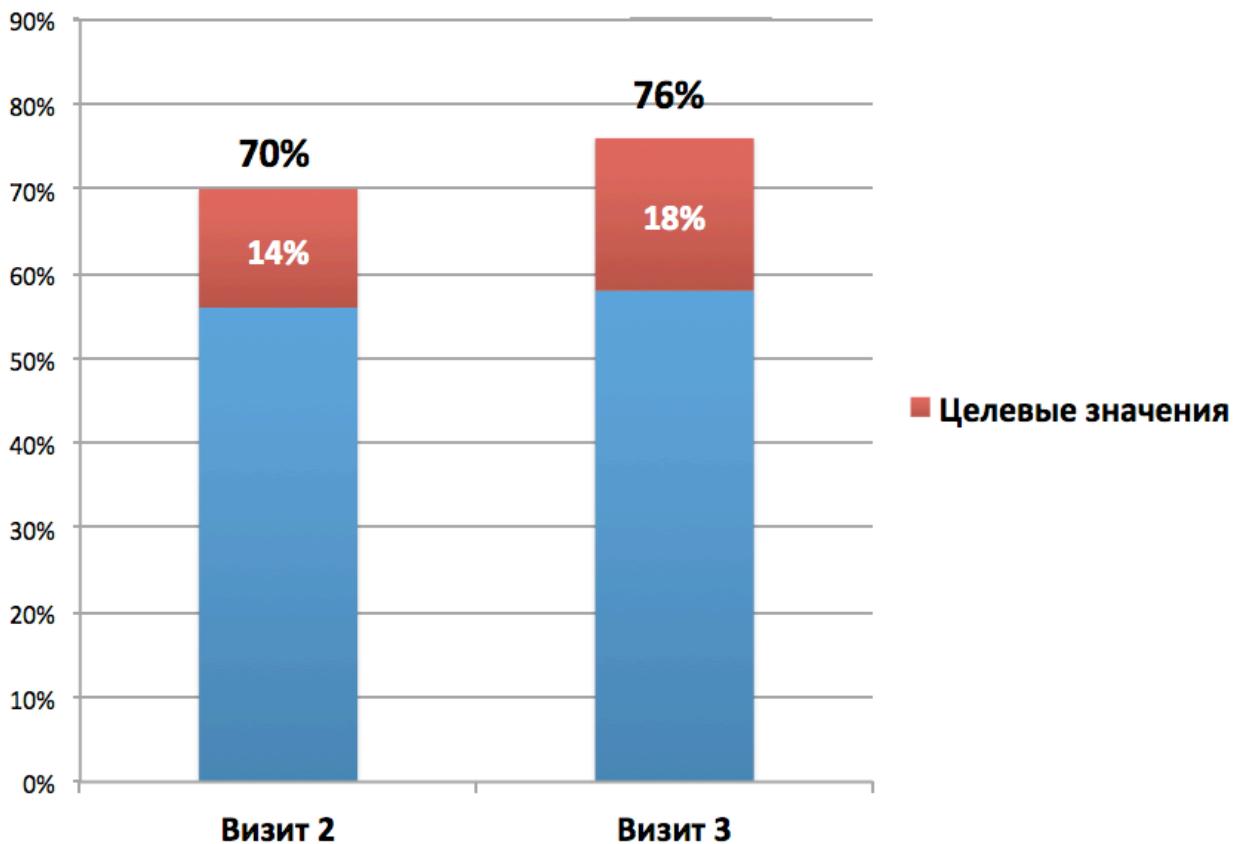


Рисунок 30 – Снижение уровня HbA1C (разработан автором)

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что прекращение инъекций инсулина в зоны видоизмененных ЛГ имеет важное клиническое значение, поскольку у пациентов происходит не только улучшение показателей углеводного обмена, но и достижение главных терапевтических целей лечения СД – нормализация уровня гликемии и показателей HbA1C. Более того, положительная динамика у больных группы IV после проведения третьего этапа подтверждает ухудшение утилизации инсулина из видоизмененных ЛГ, так же как и при инъекциях инсулина в зоны ЛГ, выявляемых классическими методами.

5.3. Оценка клинических проявлений синдрома хронической передозировки инсулина после исключения инъекций в зоны видоизмененных липогипертрофий

Принимая во внимание ухудшение абсорбции инсулина из мест видоизмененных ЛГ, попытки добиться компенсации углеводного обмена могут быть достигнуты путем увеличения дозы вводимого инсулина, что приводит к развитию синдрома хронической передозировки инсулина. Следовательно, исключение инъекций в участки видоизмененных ЛГ может вести к уменьшению клинических признаков синдрома хронической передозировки, которые были оценены на момент выявления ЛГ (визит 1), а также спустя 3 (визит 2) и 6 месяцев (визит 3). К ним были отнесены ИМТ, вес пациентов и количество эпизодов гипогликемий.

После смены мест инъекций у пациентов группы IV отмечалось уменьшение клинических признаков синдрома хронической передозировки инсулина. Так, при оценке ИМТ к визиту 2, его значение снизилось от исходного у 24 пациентов (48 %). На визите 3 снижение ИМТ отмечалась уже у 28 больных (56 %).

Следует отметить, что из 28 больных (56 %) со снижением ИМТ к визиту 3 у 17 больных (34 %) изначальный ИМТ составлял $33,75 \pm 3,49$ кг/м². При этом, к визиту 3 их ИМТ снизился до $30,5 \pm 2,96$ кг/м². Кроме того, у 12 пациентов (24 %) из 17 больных (34 %) с исходным ожирением исчезли эпизоды гипогликемий.

Данные результаты могут говорить об устраниении у этих 17 больных (34 %) синдрома хронической передозировки инсулина. Подробная динамика признаков данного синдрома на 1-3 визитах представлена ниже (таблица 13).

Таблица 13 – Динамика признаков синдрома хронической передозировки инсулина 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	$33,75 \pm 3,49$	$31,87 \pm 3,13$	$30,5 \pm 2,96$	0,041	0,029	0,018
Масса тела, кг	$72,44 \pm 13,25$	$71,21 \pm 12,13$	$70,08 \pm 11,02$	0,008	0,019	0,011

Примечание: p_{1-2} – уровень статистической 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.

Таким образом, полученные данные указывают на наличие у пациентов с СД, получающих инсулиновую терапию и совершающих инъекции в зоны видоизмененных ЛГ, синдрома хронической передозировки инсулина, обусловленного ухудшением всасывания инсулина из патологически измененной ПЖК и попытками добиться компенсации углеводного обмена путем увеличения дозы вводимого инсулина, так же как и при инъекциях инсулина в зоны ЛГ, выявляемых классическими методами. Соответственно, смена мест инъекций у пациентов группы IV приводит к уменьшению клинических признаков синдрома хронической передозировки инсулина, таких как повышение ИМТ, массы тела, и наличие эпизодов гипогликемий.

5.4. Оценка изменений инсулиновой терапии после исключения инъекций в зоны видоизмененных липогипертрофий

Помимо изменений клинических проявлений синдрома хронической передозировки инсулина, исключение инъекций инсулина в зоны видоизмененных ЛГ может приводить к изменению дозы вводимого инсулина. В связи с чем, было оценено изменение инсулиновой терапии (тип и доза вводимого инсулина) на момент выявления ЛГ (визит 1), а также спустя 3 (визит 2) и 6 месяцев (визит 3).

При анализе динамики суточной дозы к визиту 3 количество вводимого инсулина от исходного уровня снизилось у 32 пациентов (64 %), у 3 больных (6 %) сохранили его прежнее значение, а у 15 человек (30 %) увеличился (рисунок 31).

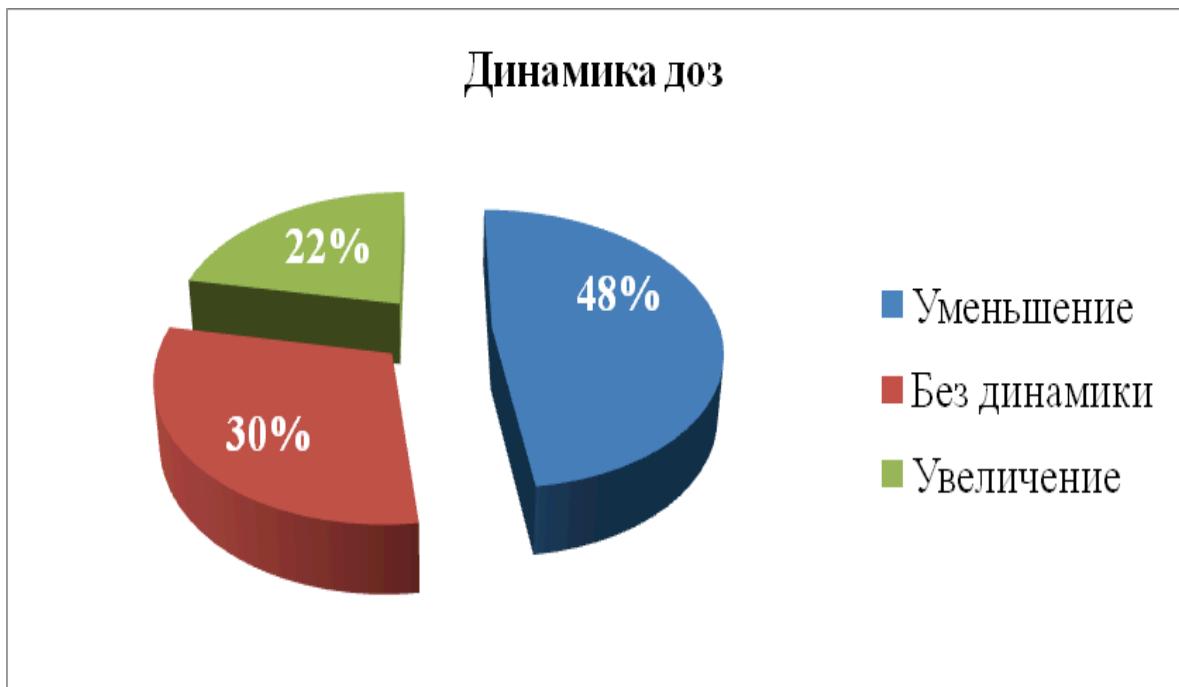


Рисунок 31 – Динамика суточной дозы вводимого инсулина на визите 3
(разработан автором)

При этом, у пациентов с уменьшением количества вводимого инсулина наблюдалось снижение суточной дозы в среднем на 16,34 ЕД, базального инсулина – на 10,29 ЕД и болюсного – на 6.04 ЕД (рисунок 32).

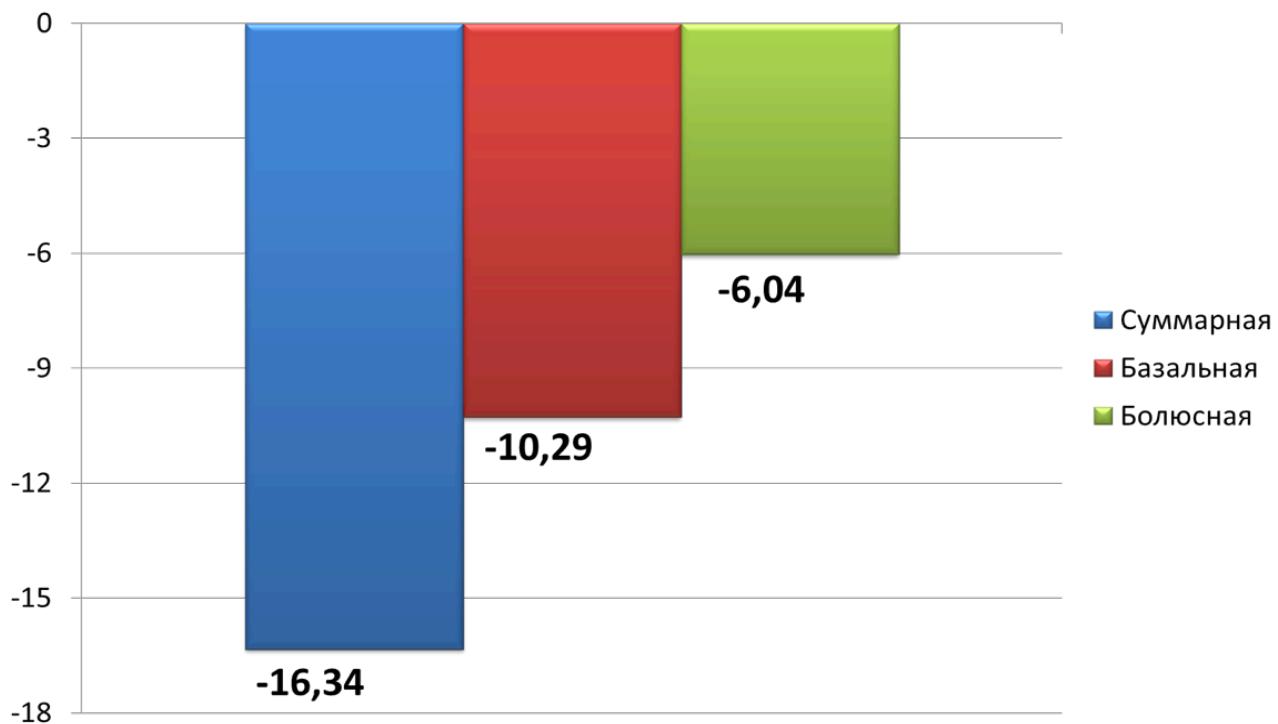


Рисунок 32 – Средний показатель динамики уровня доз вводимого инсулина у пациентов со снижением суточной дозы (разработан автором)

Интересно, что из группы пациентов, у которых снизилась суточной доза вводимого инсулина, 8 человек (25 %) получали человеческий тип инсулина, а 24 пациента (75 %) использовали аналоговый тип. При анализе этих данных оказалось, что у пациентов, получавших человеческий препарат, наблюдалось снижение суточной дозы в среднем на 13,86 ЕД, базального инсулина – на 11,45 ЕД и болясного – на 2.41 ЕД (рисунок 33).

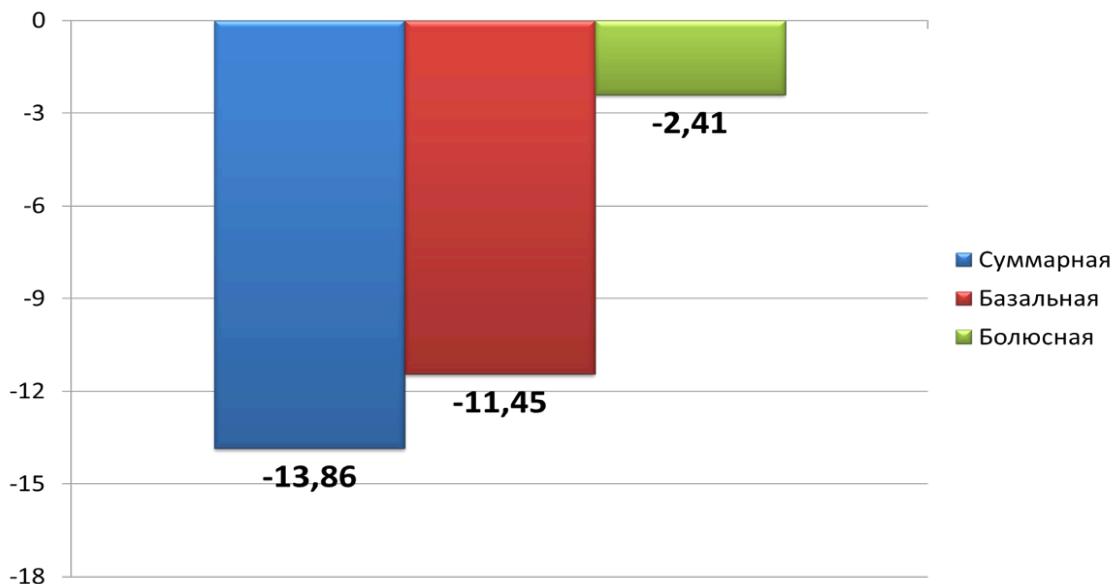


Рисунок 33 – Средний показатель динамики уровня доз вводимого инсулина у пациентов со снижением суточной дозы, получающих человеческий инсулин (разработан автором)

В то время как больные, использовавшие аналоговый тип инсулина, стали вводить в среднем на 16,16 ЕД меньше препарата, при этом уровень базального инсулина уменьшился на 9,15 ЕД и болюсного – на 7.01 ЕД (рисунок 34).

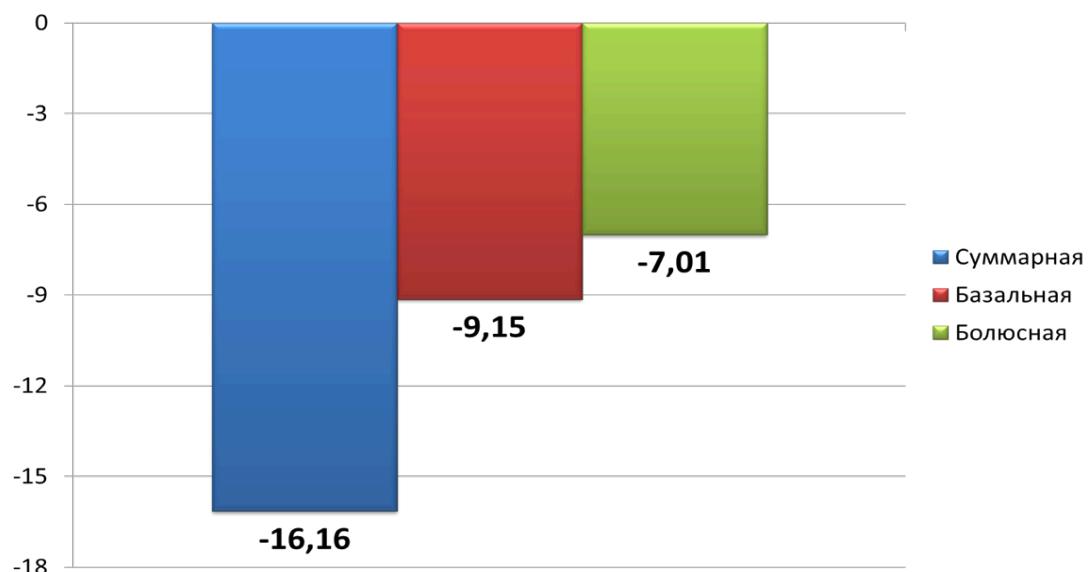


Рисунок 34 – Средний показатель динамики уровня доз вводимого инсулина у пациентов со снижением суточной дозы, получающих аналоговый инсулин (разработан автором)

Таким образом, на основании полученных данных можно говорить не только об ухудшении всасывания инсулина из патологически измененной ПЖК, но и о развитии у пациентов с СД, получающих инсулиновую терапию, синдрома хронической передозировки инсулина при инъекциях в видоизмененные ЛГ, также как и при введении инсулина в зоны ЛГ, выявляемых классическими методами. Следует отметить, что уровень передозировки не зависел от типа инсулина, и динамика снижения дозы отмечалась при использовании как человеческого, так и аналогового инсулина.

5.5. Обсуждение полученных результатов

После проведения 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 происходит не только улучшение показателей углеводного обмена, но и достижение главных терапевтических целей лечения СД – нормализация уровня гликемии и показателей HbA1C. Также, после смены мест инъекций инсулина у больных СД отмечалось статистически значимое снижение уровней тощаковой и постпрандиальной глюкозы, а также значений HbA1C. Таким образом, полученные результаты подтверждают ухудшение утилизации инсулина из видоизмененных ЛГ.

Более того, полученные в ходе третьего этапа исследования результаты продемонстрировали наличие у пациентов с СД, получающих инсулиновую терапию и совершающих инъекции в зоны видоизмененных ЛГ, синдрома хронической передозировки инсулина, что также подтверждает ухудшение всасывания инсулина из патологически измененной ПЖК и попытками добиться компенсации углеводного обмена путем увеличения дозы вводимого инсулина. Соответственно, смена мест инъекций у пациентов группы IV приводит к

уменьшению клинических признаков синдрома хронической передозировки инсулина. Так, при исключении инъекций в патологически измененную ПЖК 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.

Более того, данный вывод также подтверждается полученными показателями динамики доз вводимого инсулина у пациентов с СД до момента выявления ЛГ и спустя 3 месяца. 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 болясного инсулина. Стоит отметить, что уровень передозировки не зависел от типа инсулина, и динамика снижения дозы отмечалась при использовании как человеческого, так и аналогового инсулина.

Таким образом, видоизмененные ЛГ существенно ухудшают компенсацию углеводного обмена (уровень тощаковой и постпрандиальной гликемии, уровень НbA1C), а также приводят к развитию синдрома хронической передозировки инсулина и возникновению эпизодов гипогликемий. Соответственно, видоизмененные ЛГ у больных СД, получающих современные инсулины, имеют такое же важное клинического значение, как и ЛГ, выявляемые классическими методами. Как следствие, своевременно выполненная смена мест инъекций инсулина сможет приводить к улучшению компенсации углеводного обмена на фоне оптимизации суточной дозы вводимого инсулина, и, как следствие, позволит избежать хроническую передозировку инсулина и развитие гипогликемий, в том числе и скрытых.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧЕТВЕРТОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1. Разработка методов вторичной профилактики липогипертрофий у больных сахарным диабетом с верифицированными патологическими изменениями подкожно-жировой клетчатки

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 случайным образом отобраны 65 пациентов СД с ЛГ из группы I, распределенные следующим образом:

- 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).

В ходе четвертого этапа у всех пациентов группы IV и V было подтверждено наличие патологически измененной ПЖК согласно разработанной методике «Способ диагностики липогипертрофии у больных сахарным диабетом, получающих инсулинотерапию». Поскольку в основе данной методики лежал статистический анализ ФР наличия ЛГ, которые обладали статистически значимой теснотой связи с ЛГ, то для реализации четвертого этапа больным группы IV была проведена коррекция выявленных ФР, в то время как пациентам группы V коррекция целенаправленно не проводилась. С данной целью все исследованные ФР были распределены следующим образом:

- Корригируемые ФР – те, которые скорректированы после выявления ЛГ. К ним относятся отсутствие обучения в Школе диабета, использование человеческого инсулина, смена мест инъекций, количество инъекций одной иглой, а также удержание иглы в коже после инъекции.

– Некорригируемые ФР – те, которые не поддаются коррекции. К ним относятся ИМТ, наличие капли на конце после инъекции, болезненность инъекции инсулина, длительность заболевания СД и инсулинотерапии.

Далее все пациенты группы IV и V прошли обучение в Школе диабета. При этом, больные группы IV были проинформированы о технике инъекций с особым вниманием на необходимость регулярной смены мест инъекций, однократной инъекции одной иглой, а также использование игл одинаковой длины. Кроме того, пациентам группы IV были указаны имеющиеся у них ФР и даны рекомендации по их коррекции. В то время как больные группы V получили лишь общую информацию о технике инъекций и всевозможных ФР наличия ЛГ в рамках обучения в Школе диабета. Кроме того, больные группы IV были переведены на аналоговый тип инсулинов, а пациенты группы V продолжили инъекции инсулинами, получаемыми до начала исследования. Таким образом, в группе IV все корригируемые ФР были исправлены, а в группе V – остались неизмененными, однако пациенты были о них проинформированы.

Затем всем пациентам группы IV и V были указаны зоны ПЖК для инъекций без ЛГ.

Для оценки соблюдения полученных рекомендаций по коррекции ФР наличия ЛГ пациенты группы IV были проанкетированы с помощью модифицированной анкеты по оценке техники инъекции у больных СД, получающих инсулинотерапию, спустя 3 месяца (визит 2) и 6 месяцев (визит 3). По результатам опроса оказалось, что спустя 3 месяца 48 пациентов (96 %) продолжают инъекции в неизмененную ПЖК. При этом, 44 больных (88 %) соблюдают регулярную смену мест инъекций, а 42 пациента (84 %) используют иглы одинаковой длины. Однако, 36 больных (72 %) совершают инъекции одной иглой более одного раза. Подробные результаты соблюдения рекомендаций по коррекции ФР ЛГ на визите 2 представлены ниже (рисунок 35).



Рисунок 35 – Соблюдение рекомендаций по коррекции ФР ЛГ на визите 2
(разработан автором)

По данным анкетирования на визите 3 оказалось, что 47 больных (94 %) совершают инъекции в неизмененную ПЖК. При этом, 42 пациента (84 %) соблюдают регулярную смену мест инъекций, а 40 больных (80 %) используют иглы одинаковой длины. Однако, 38 пациентов (76 %) продолжают инъекции одной иглой более одного раза. Подробные результаты соблюдения рекомендаций по коррекции ФР ЛГ на визите 3 представлены ниже (рисунок 36).

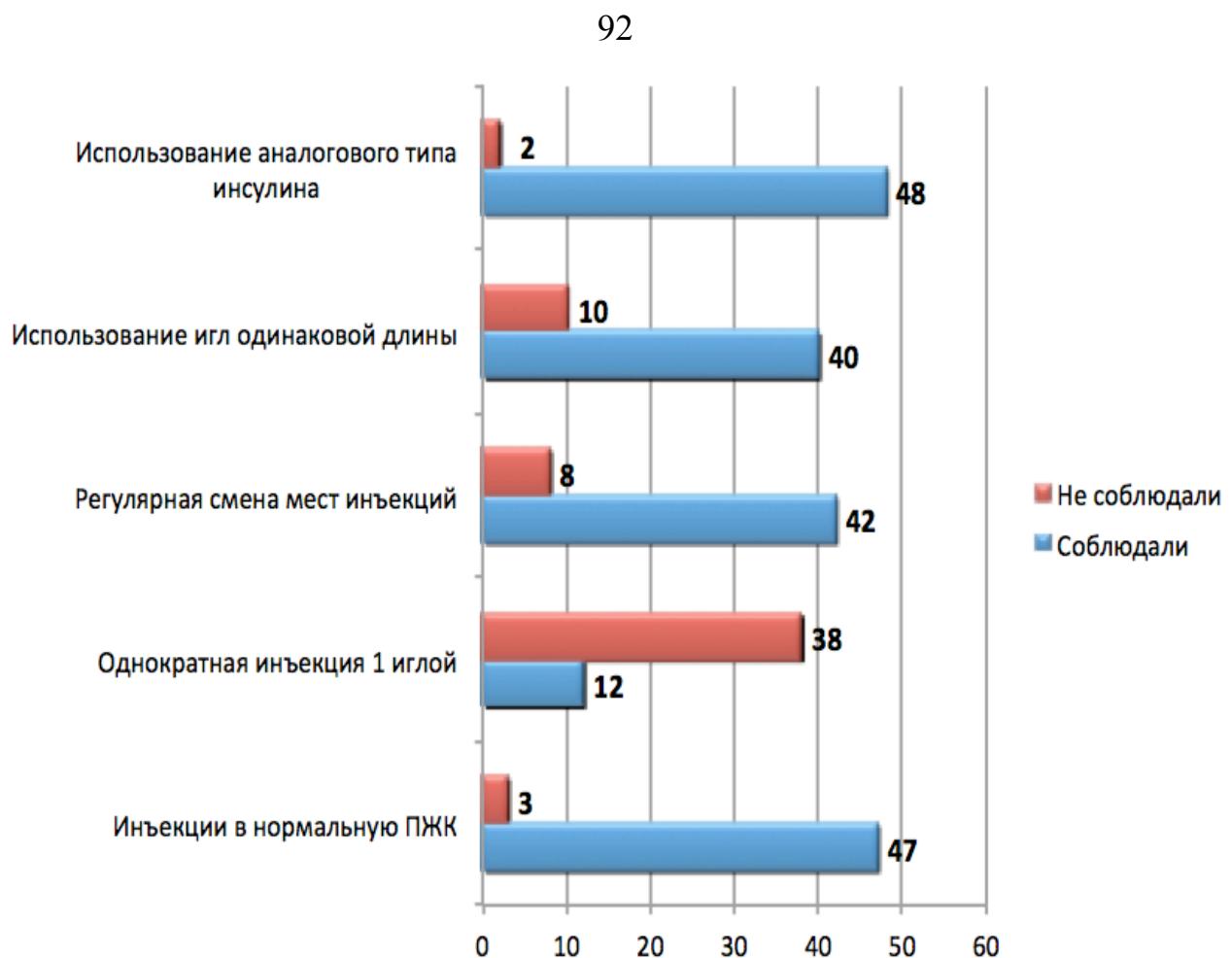


Рисунок 36 – Соблюдение рекомендаций по коррекции ФР ЛГ на визите 3 (разработан автором)

Однако наиболее важные результаты были получены при оценке развития новых участков ЛГ у больных СД, получающих инсулиновую терапию. Для этого в ходе реализации четвертого этапа пациентам групп IV и V была выполнена диагностика ЛГ спустя 3 (визит 2) и 6 месяцев (визит 3), включающая осмотр, пальпацию и УЗИ ПЖК новых мест инъекций без патологических изменений на визите 1. По результатам верификации патологически измененной ПЖК было установлено, что к визиту 2 в группе IV у 48 пациентов (96 %) новых участков ЛГ не появилось. При этом у 2 больных (4 %) были выявлены новые участки с УЗ изменениями ПЖК.

В то же время, в группе V лишь у 6 пациентов (40 %) новых участков ЛГ не появилось спустя 3 месяца, а у 9 больных (60 %) были верифицированы новые

участки с УЗ изменениями ПЖК. Более того, у 1 пациента (6,6 %) ЛГ были обнаружены уже при пальпации.

Подробные результаты диагностики ЛГ на визите 2 представлены ниже (рисунок 37).

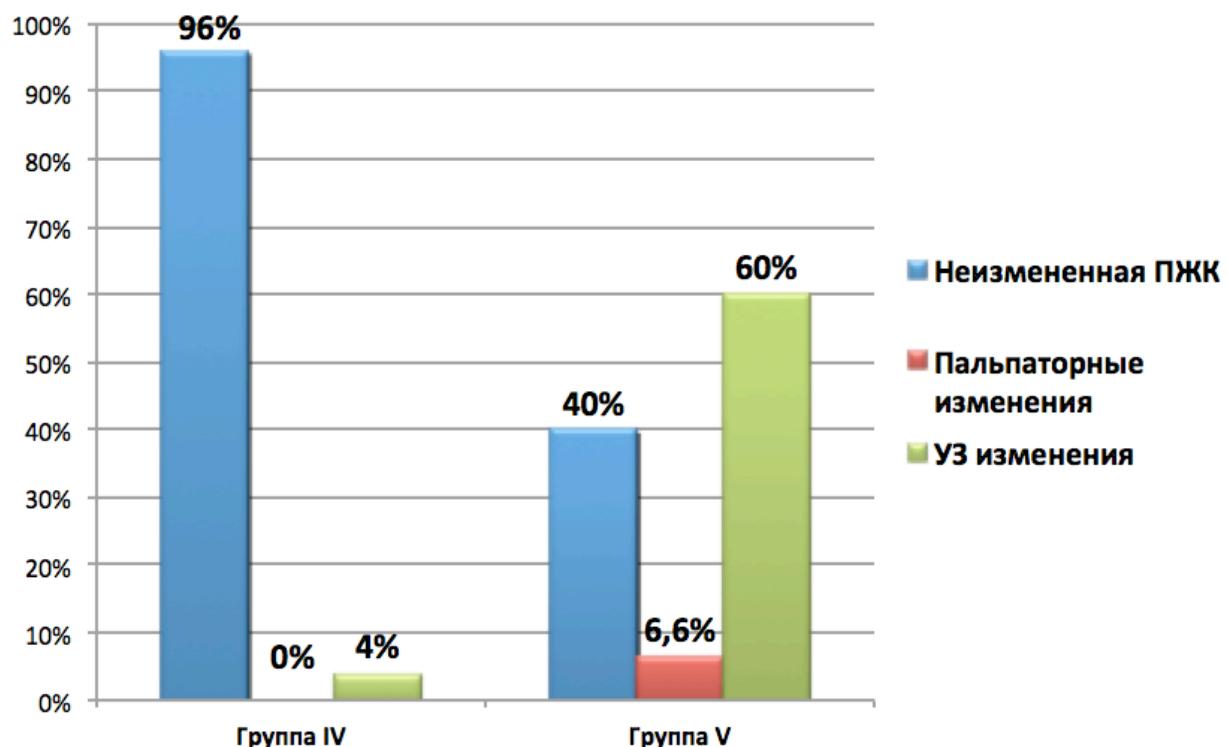


Рисунок 37 – Диагностика новых участков ЛГ на визите 2 (разработан автором)

По данным диагностики ЛГ в группе IV оказалось, что к 6 месяцам у 44 пациентов (88 %) новых патологических изменений ПЖК так и не появилось. Только у 6 больных (12 %) были верифицированы новые участки с УЗ изменениями, характерными для ЛГ.

В то же время, в группе V к визиту 3 лишь у 3 пациентов (20 %) новых участков ЛГ не появилось, а у 12 больных (80 %) были верифицированы новые участки с УЗ изменениями ПЖК. Более того, у 2 пациентов (13,3 %) ЛГ были обнаружены уже при пальпации.

Подробные результаты диагностики ЛГ на визите 3 представлены ниже (рисунок 38).

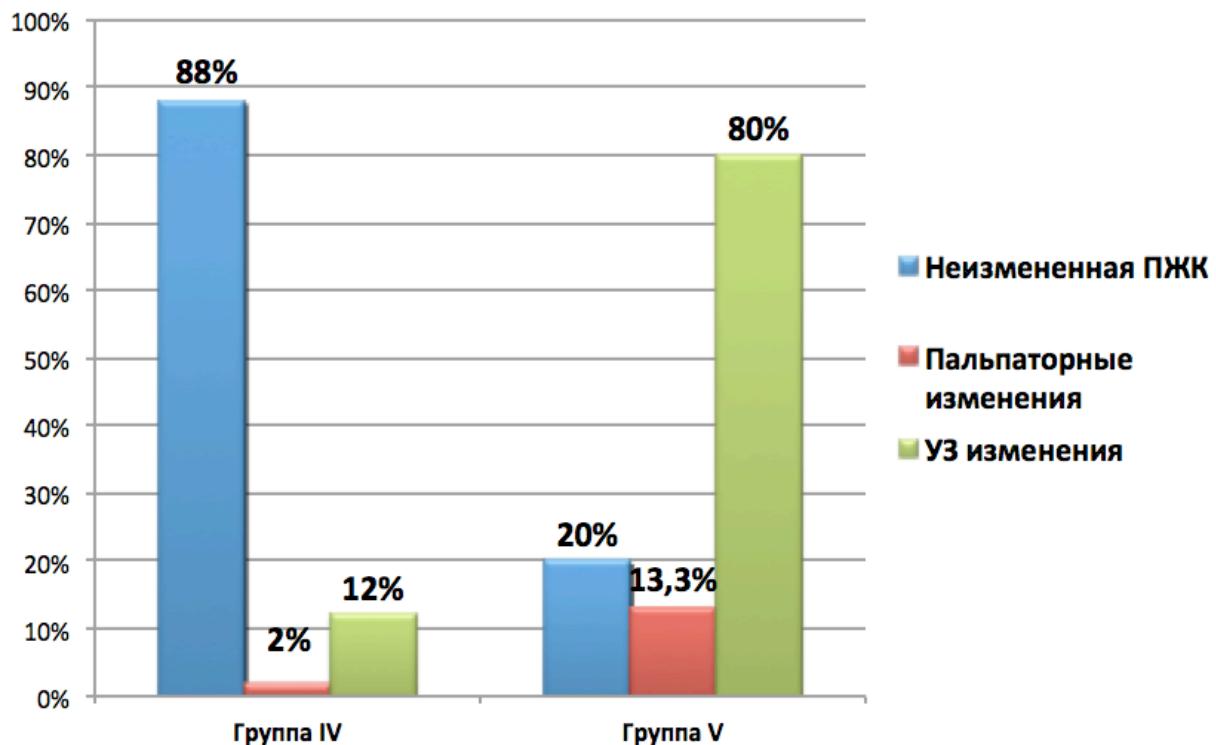


Рисунок 38 – Диагностика новых участков ЛГ на визите 3 (разработан автором)

Таким образом, в группе IV в результате коррекции ФР за 6 месяцев наблюдения по сравнению с контрольной группой новых ЛГ практически не возникает.

6.2. Обсуждение полученных результатов

После 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.

Таким образом, разработанный метод вторичной профилактики ЛГ основан на коррекции 5 потенциально устранимых ФР 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. Следовательно, для вторичной профилактики ЛГ необходимо устранять данные модифицируемые ФР, поскольку в результате их коррекции за 6 месяцев наблюдения новых ЛГ не возникает.

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 также 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 НbA1C), 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 инсулиновую терапию, необходимо проводить оценку риска наличия липогипертрофий.

2. Для оценки риска наличия липогипертрофий у больных СД, получающих инсулиновую терапию 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 инсулиновой терапии, 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 факторов 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИМТ	– индекс массы тела
ЛГ	– липогипертрофии
ПЖК	– подкожно-жировая клетчатка
СД	– сахарный диабет
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФР	– факторы риска
AUC	– численный показатель площади под ROC-кривой
HbA1c	– гликированный гемоглобин
p	– критический уровень значимости для проверки статистических гипотез
ROC	– Receiver Operator Characteristic

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волкова, Н.И. Липогипертрофии у больных, получающих инсулиновую терапию: современное состояние проблемы / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 80-83.
2. Волкова, Н.И. УЗИ подкожно-жировой клетчатки как метод диагностики липогипертрофий у больных сахарным диабетом, получающих инсулиновую терапию / Н.И.Волкова, И.Ю.Давиденко // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 1. – С. 13-15.
3. Дедов, И.И. Алгоритмы медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И.Дедов и др. // Сахарный диабет. – 2015. – № 18 (1S): – С. 5.
4. Касаткина, Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков: монография / Э.П.Касаткин. – М.: Медицина, 1996. – 239 с.
5. Майоров, А.Ю. Национальные рекомендации для медицинских работников по технике инъекций при лечении сахарного диабета: монография / А.Ю.Майоров, О.Г.Мельникова. М.: ФГБУ ЭНЦ МЗСР РФ, 2012. – С. 16-20.
6. Мельникова, О.Г. Техника инъекций: результаты анкетирования больных сахарным диабетом в России / О.Г.Мельникова, А.Ю.Майорова // Новые международные рекомендации по технике инъекций. Сахарный диабет. – 2010. – № 3.
7. Многотомное руководство по внутренним болезням. Том VII. Болезни эндокринной системы / под ред. А.А.Багдасарова. – М.: Медгиз, 1966. – С. 573-598.
8. Потемкин, В.В. Эндокринология: монография / В.В.Потемкин. – М: Медицина, 1978. – С. 217-249.
9. Сахарный диабет у детей и подростков: монография / И.И.Дедов, Т.Л.Кураева, В.А.Петеркова, Л.Н.Щербачева. – М.: Универсум паблишинг. 2002. – 391 с.
10. Absorption of NPH (isophane) insulin in resting diabetic patients; evidence for subcutaneous injection in the thigh as preferred site / J.E.Henriksen, A.Vaag,

- I.R.Hansen, M.Lauritzen, M.S.Djurhuus, H.Beck-Nielsen // Diabetic Medicine. – 1991. – Vol. 8. – P. 453-457.
11. American Diabetes Association (ADA) (2008): Standards of Medical Care in Diabetes – 2008 // Diabetes Care January. – 2008. – Vol. 31 no. – Supplement 1 S12-S54.
12. American Diabetes Association Position Statements: Insulin Administration // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – S106-S107.
13. American Diabetes Association Resource Guide 2003 // Insulin Delivery. Diabetes Forecast. – 2003. – Vol. 56. – P. 59 -76.
14. Ampudia-Blasco, J. Case of lipotrophy with insulin glaring / J.Ampudia-Blasco, J.Girbes, R.A.Carmena // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2983.
15. Anersten, M. Performing subcutaneous injections: a literature review / M.Anersten, A.Willman // Worldviews on Evidence-Based Nursing. – 2005. – Vol. 2. P. 122-130.
16. Association for Diabetes care Professionals (EADV). Guideline: The Administration of insulin with the insulin Pen. – Utrecht: EADV, September 2008. – 67 p.
17. Nielsen, B.B. Attention to injection technique is associated with a lower frequency of lipohypertrophy in insulin treated type 2 diabetic patients. Abstract / B.B.Nielsen, L.Musaeus, P.Gaede // EASD. –Barcelona, Spain, 1998.
18. Becker, D. Individualized insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes / D.Becker // Acta Paediatr Suppl. – 1998. – Vol. 425. P. 20-24.
19. Broadway, C. Prevention of insulin leakage after subcutaneous injection / - C.Broadway // The Diabetes Educator. – 1991. – Vol. 17. – P. 90.
20. Broadway, C. Prevention of insulin leakage after subcutaneous injection/ C.Broadway // Diabetes Educator. – 1991. – Vol. 1. – P. 902.
21. Chen, J.V.V. Limitation to subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes / J.V.V.Chen, J.S.Christiansen, T.Lauritzen // Diabetes. Obesity and Metabolism. – Vol. 2003. – Vol. 5. – P. 223-233.

22. Chowdhury, T.A. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy / T.A.Chowdhury, V.Escudier // BMJ. – 2003. – Aug 16. – Vol. 327(7411). – P. 383-4.
23. Clauson, P.G. Absorption of rapid-acting insulin in obese and nonobese NIDDM patients / P.G.Clauson, B.Linde // Diabetes Care. – 1995. – Vol. 18. – P. 986-91.
24. Cocoman, A. Administering subcutaneous injections to children: what does the evidence say? / A.Cocoman, C.Barron // Journal of Children and Young People's Nursing. – 2008. – Vol. 2. – P. 84-89.
25. Danish Nurses Organization. Evidence-based Clinical Guidelines for Injection of Insulin for Adults with Diabetes Mellitus. – 2-nd edition, December 2006. – Available from: www.dsr.dk.
26. Davis, E.D. Site rotation taking insulin / E.D.Davis, P.Chesnaky // Diabetes Forecast. – 1992. – Vol. 45. – P. 54-56.
27. De Villiers, F.P. Lipohypertrophy – a complication of insulin injections / F.P.DeVilliers // S Afr Med J. – 2005. – Vol. 95. – P. 858-9.
28. Delayed insulin absorption due to subcutaneous edema / C.R.Ariza-Andraca, E.Altamirano-Bustamante, A.C.Frati-Munari, P.Altamirano-Bustamante, A.Graef-Sanchez // Archivos de investigacion Medica. – 1991. – Vol. 22. – P. 229-233.
29. Diabetes Atlas [Электронный ресурс] / International Diabetes Federation. – 6th Edition. – URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
30. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects / G.Sindelka, L.Heinemann, M.Berger, W.Frenck, E.Chantelau // Diabetologia. – 1994. – Vol. 37. – P. 377-340.
31. Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin / Z.Hajheydari, Z.Kashi, O.Akha, S.Akbarzadeh // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2011 Oct. – Vol. 15(10). – P. 1196-201.
32. Frid, A. Clinically important differences in insulin absorption from abdomen in IDDM / A.Frid, B.Linde // Diabetes Research and Clinical Practice. – 1993. – Vol. 21. – P. 137-141

33. Frid, A. Computed tomography of injection sites in patients with diabetes mellitus / A.Frid, B.Linde // *Injection and Absorption of Insulin*. Thesis. – Stockholm, 1992.
34. Frid, A. CT scanning of injections sites in 24 diabetic patients after injection of contast medium using 8 mm needles (Abstract) / A.Frid, B.Linde // *Diabetes*. – 1996. – Vol. 45. – A444.
35. Frid, A. Where do lean diabetics inject their insulin & A study using computed tomography / A.Frid, B.Linde // *BMJ*. – 1986. – Vol. 292. – P. 1638.
36. Guerci, B. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability / B.Guerci, J.P.Sauvanet // *Diabetes Metab*. – 2005. – Vol. 31. – 4S7-4S24.
37. Hambridge, K. The management of lipohypertrophy in diabetes care / K.Hambridge // *Br J Nurs*. – 2007. – Vol. 16. – P. 20-524.
38. Harmel, A.P. Davidson's diabetes mellitus: diagnosis and treatment / A.P.Harmel, R.Mathur. – 5th Edition. – WB Saunders, Philadelphia, 2004.
39. Hauner, H. Prevalence of lipohypertrophy in insulin treated diabetic patients and predisposing factors / H.Hauner, B.Stockamp, B.Haastert // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 1996. – Vol. 104. – P. 106-110.
40. Hildebrandt, P. Subcutaneous absorption of insulin in insulin – dependent diabetic patients. Influences of species, physico-chemical properties of insulin and physiological factors / P.Hildebrandt // *Danish Medical Bulletin*. – 1991. – Vol. 38. – P. 337-346.
41. Human Insulin Analog-Induced Lipoatrophy / X.Lopez, M.Castells, A.Ricker, E.F.Velazquez, E.Mun, A.B.Goldfine // *Diabetes Care*. – 2008. – Mar; – Vol. 31(3). – P. 442-4. – Epub.: 2007 Dec 27.
42. Impaired Absorption of Insulin Aspart From Lipohypertropic Injection Sites / U.-B.Johansson, S.Amsberg, L.Hannerz, R.Wredling, U.Adamson, H.-J.Arqvist // *Diabetes Care*. – 2005. – Aug. – Vol. 28(8). – P. 2025-7.
43. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodinamics of insulin / E.W.Braakter, J.R.Woodworth, R.Bianchi, B.Cermele, D.W.Erkelen, J.H.Thijssen, D.Kurtz // *Diabetes Care*. – 1996. – Vol. 19. P. 1437-1440.

44. Insulin antibodies are associated with lipoatrophy but also with lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes / K.Raile, V.Noelle, R.Landgraf, H.P.Schwarz // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* – 2001. – Vol. 109(8). – 393-6.
45. Is Massage Useful in the Management of Diabetes? / J.Ezz, T.Donner, D.Nickols, M.Cox // *A Systematic Review. Diabetes Spectrum.* – 2001. – Vol. 14. – P. 218-224.
46. James, W.D. *Andrews' Diseases of the Skin* / W.D.James, T.Berger, D.Elston Twelfth Edition. – Elsevier, 2015. – P. 480-490.
47. Jermendy, G. “Lipoblastoma-like” lipoatrophy induced by human insulin: morphological evidence for local dedifferentiation of adipocytes? / G.Jermendy, J.Nardas, Z.Sarpi // *Diabetologia.* – 2000. – Jul. – Vol. 43(7). – P. 955-6.
48. Joy, S.V. Clinical pearls and strategies to optimize patient outcomes / S.V.Joy // *Diabetes Educ.* – 2008. – Vol. 34. – 54S-59S.
49. King, L. Subcutaneous insulin injection technique / L.King // *Nurs Stand.* – 2003. – Vol. 17. – P. 45-52.
50. Koivisto, V.A. Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients / V.A.Koivisto, P.Felig // *Ann Intern Med.* 1980. – Vol. 92(1). – P. 59-61.
51. Kordonouri, O. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes (Letter) / O.Kordonouri, R.Lauterborn, D.Deiss // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25 (634). – P. 106-110.
52. Lasagni, C. Echographic assessment of age-dependent variations of skin thickness / C.Lasagni, S.Seidenari // *Skin Research and Technology.* – 1995. – Vol. 1. – P. 81-85.
53. Lipohypertrophy and lipoatrophy complicating treatment with highly purified bovine and porcine insulins / P.G.I.McNally, N.I.Jowett, J.J.Kurinczuk, R.W.Peck, J.R.Hearnshaw // *Postgrad Med J.* – 1988. – Nov. – Vol. 64 (757). – P. 850-3.
54. Lippert, W.C. Optimal intramuscular needle-penetration depth / W.C.Lippert, E.J.Wall // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122. – e556-e563.

55. Loveman, E. The clinical effectiveness of diabetes education models for type 2 diabetes / E.Loveman, G.Frampton, A.Clegg // Health Technology Assessment. – 2008. – Vol. 12. – P. 1-36.
56. Lumber, T. Tips for site rotation. When it comes to insulin. Where you inject is just as important as how much and when / T.Lumber // Diabetes Forecast. – 2004. – Vol. 57. – P. 68-70.
57. Meece, J. Dispelling myths and removing barriers about insulin in type 2 diabetes. / Meece, J. // The Diabetes Educator. – 2006. – Vol. 32. – 9S-18S.
58. Nath, C. Mixing insulin: shake, rattle or roll? / C.Nath // Nursing. – 2002. – Vol. 32. – P. 10.
59. New injection recommendations for patients with diabetes / A.Frid, L.Hirsch, R.Gaspar, D.Hicks, G.Kreugel, J.Liersch, C.Letondeur, J.P.Sauvanet, N.Tubiana-Rufi, K.Strauss // Diabetes & Metabolism. – 2010. – Vol. 36. – S3-S18.
60. Nodules of fibrocollagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control / M.E.Wallymahmed, P.Littler, C.Clegg, M.T.Haqqani, I.A.MacFarlane // Postgrad Med J. – 2004. – Dec. – Vol. 80(950) – P. 732-3.
61. Omar, M.A. Lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes and the associated factors / M.A.Omar, A.A.El-Kafoury, R.I.El-Araby // BMC Res Notes. – 2011. – Aug. – Vol. 12 (40). – P. 290.
62. OPTIMIZE Coalition. Patients' perceptions of subcutaneous insulin in the OPTIMIZE study: a multicenter follow-up study / W.T.Cefalu, C.Mathieu, J.Davidson, N.Freemantle, S.Gough, Canovatchel // Diabetes Technol Ther. – 2008. – Vol. 10. – P. 25-38.
63. Partanen, T.M. Insulin injection practices / T.M.Partanen, A.Rissanen // Pract Diabetes Int. – 2000. – Vol. 17. – P. 252-254.
64. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes / M.Blanco, M.T.Hernández, K.W.Strauss, M.Amaya // Diabetes & Metabolism. – 2013. – № 10 (01). – Vol. 39. – Issue 5. – P. 445-453.

65. Relationship between Absorption of Radiolabeled Soluble Insulin Subcutaneous Blood Flow, and Anthropometry / J.P.Vora, J.R.Peters, A.Burch, D.R.Owens // Diabetes Care. – 1992. – Vol. 15. – P. 1484-1493.
66. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey / C.DeConinck, A.Frid, R.Gaspar, D.Hicks, L.Hirsch, G.Kreugel, J.Liersch, C.Letondeur, J.P.Sauvanet, N.Tubiana, K.Strauss // Diabetes. – 2010. – Sep. – Vol. 2(3). – P. 168-79.
67. Richardson, T. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies / T.Richardson, D.Kerr // American J Clinical Dermatol. – 2003. – Vol. 4. – P. 661-667.
68. Rotation of the anatomic regions used for insulin injections day-to-day variability of plasma glucose in type 1 diabetic subjects / J.P.Bantle, M.S.Weber, S.M.Rao, M.K.Chattopadhyay, R.P.Robertson // JAMA. – 1990. – Vol. 263. – P. 1802-1806.
69. Rowe, A.H. Lipodystrophy: atrophy and tumerfaction of subcutaneous tissue due to insulin injections / A.H.Rowe, O.H.Garrison // JAMA. – 1932. – № 99. – P. 16-18.
70. Saez-de Ibarra, L. Factors related to lipohypertrophy in insulintreated diabetic patients: role of educational intervention / L. Saez-de Ibarra, F. Gallego // Practical Diab Int. – 1998. – № 15. – P. 9–11.
71. Sauvanet, J.P. New injection recommendations for patient with diabetes / J.P.Sauvanet, N.Tubiana-Rufi, K.Strauss // Diabetes & Metabolism. – 2010. – Vol. 36. – S3-S18.
72. Sauvanet, J.P. The Third Injection Technique Workchop In Athens (TITAN) / J.P.Sauvanet, N.Tubiana-Rufi, K.Strauss // Diabetes & Metabolism. – 2010. – Vol. 36. – S19-S29.
73. Seyoum, B. Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique / B.Seyoum, J.Abdulkadir // Trop Doct. – 1996. – Vol. 26. – P. 159-161.
74. Smith, D.R. Needlestick and sharps injuries among nursing students / D.R.Smith, P.A.Leggat // Adv Nurs. – 2005. – Vol. 51. – P. 499-55.

75. Strauss, K. Insulin injection techniques / K.Strauss // Practical Diabetes Internatioanl. – 1998. – Vol. 15. – P. 181-184.
76. Subcutaneous adipose tissue topography (SAT-Top) development in children and young adults / E.Tafeit, R.Moller, T.Jurimae, K.Sudi, S.J.Wallner // Coll Antropol 2007. – Vol. 31. – P. 395-402
77. 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. 102.
78. Subcutaneous hematoma due to frequent insulin injections in a single site / T.Kahara, S.Kawara, A.Shimizu, A.Hisada, Y.Noto, H.Kida // Intern Med. – 2004/ – Vol. 43. – P. 148-149.
79. Subcutaneous or intramuscular insulin injection / C.P.Smith, M.A.Sargent, B.P.Wilson, D.A.Price // Archives of disease in childhood. – 1991. – Vol. 66. – P. 879-882.
80. Tan, C.Y. Skin thickness measured by pulsed ultrasound: its reproducibility, validation and variability / C.Y.Tan, B.Statham, R.Marks, P.A.Payne // Br J Dermatol. – 1982; – Vol. 106. – P. 657-67.
81. Teft, G. Lipohypertrophy: patient awareness and implications for practice – clinical audit / G.Teft // Journal of Diabetes Nursing. – 2002. – Vol. 6. – P. 20-23.
82. Thatcher, G. Insulin injections. The case against random rotation / G.Thatcher // American Journal of Nursing. – 1985. – Vol. 85 – P. 690-692.
83. The safety of injecting insulin through clothing / D.Fleming, S.J.Jacober, M.Vandenberg, J.T.Fitzgerald, G.Grunberger // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20. – P. 244-247.
84. The variability of the absorption of subcutaneously injected insulin; effect of injection technique and relation with brittleness / P.H.E.M.De Meijer, J.A.Lutterman JA, H.J.J.vanLier, A.van'tLaar // Diabetic Medicine. – 1990. – Vol. 7. – P. 499-505.

85. Thow, J.C. Insulin injection technique: depth of injection is important / J.C.Thow, P.D.Home // BMJ. – 1990. – Vol. 301. – P. 3-4.
86. Thow, J.C. Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin / J.C.Thow, A.B.Johnson, S.Marsden, R.Taylor, P.D.Home // Diabet Med. – 1990. – Nov. – Vol. 7(9). – P. 795-9.
87. Torrance, T. An unexpected hazard of insulin injection / T.Torrance // Practical Diabetes International. – 2002; – Vol. 19. – P. 63.
88. Use of a subcutaneous injection port to improve glycemic control in children with type 1 diabetes / P.Burdick, S.Cooper, B.Horner, E.Cobry, K.McFann, H.P.Chase // Pediatr Diabetes. – 2009. – Vol. 10. – P. 116-9.
89. Vardar, B. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors / B.Vardar, S.Kizilci // Diabetes Res Clin Pract. – 2007. – № 77(2). – P. 231-236.
90. Variation in absorption of NPH insulin due to intramuscular injection / A.Vaag, A.Handberg, M.Laritzen et al. // Diabetes Care. – 1990. – Vol. 13 – P. 74-76.
91. Workman, R.G.N. Safe injection techniques / Workman, R.G.N. // Primary Health Care. – 2000. – Vol. 10. 15. – P. 43-50.
92. Young, R.J. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption / R.J.Young, W.J.Hannan // Diabetes Care. – 1984. – September/October. – Vol. 7, no. 5. – P. 479-480.
93. Zweig, M.H. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / Zweig M.H., Campbell G. // Clinical Chemistry. – 1993. – Vol. 39. – № 4. – P. 561 – 577.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 – ЛГ в местах инъекций ([ames W., Berger T., Elston D., 2015)	15
Рисунок 2 – Дизайн исследования (разработан автором)	29
Рисунок 3 – Рекомендации по технике инъекций (разработан автором)	33
Рисунок 4 – Представление врачей-эндокринологов об актуальности ЛГ в настоящее время (разработан автором)	43
Рисунок 5 – Частота встречаемости ЛГ по данным врачей-эндокринологов группы А (разработан автором)	44
Рисунок 6 – Частота выявляемости ЛГ по данным врачей-эндокринологов группы А (разработан автором)	45
Рисунок 7 – Представление врачей-эндокринологов о целевой группе пациентов, у которых следует проводить диагностику ЛГ (разработан автором)	46
Рисунок 8 – Представление врачей-эндокринологов о причинах возникновения ЛГ (разработан автором)	47
Рисунок 9 – Режим введения инсулина опрашиваемых пациентов СД (разработан автором)	49
Рисунок 10 – Оценка частоты выявляемости ЛГ у больных СД, получающих инсулин, в зависимости от проводимых методов диагностики (разработан автором)	50
Рисунок 11 – Оценка регулярности осмотра мест инъекций инсулина участковым эндокринологом или терапевтом (разработан автором)	51
Рисунок 12 – Оценка методов диагностики ЛГ участковым эндокринологом или терапевтом (разработан автором)	52
Рисунок 13 – Оценка регулярности осмотра мест инъекций инсулина при госпитализации в эндокринологический стационар (разработан автором)	53
Рисунок 14 – Оценка методики осмотра мест инъекций при госпитализации в эндокринологический стационар (разработан автором)	54

Рисунок 15 – Пальпаторные изменения подкожно-жировой клетчатки (разработан автором)	55
Рисунок 16 – Нормальная подкожно-жировая клетчатка (разработан автором) ..	55
Рисунок 17 – ЛГ, неопределяемые при пальпации подкожно-жировой клетчатки (разработан автором)	56
Рисунок 18 – Выявляемость ЛГ в зависимости от метода диагностики (разработан автором)	56
Рисунок 19 – Показатели ROC-анализа для 5 ФР (разработан автором)	61
Рисунок 20 – ROC-кривая модели для группы III (разработан автором)	66
Рисунок 21 – Расчет коэффициента р в примере № 1 (разработан автором)	70
Рисунок 22 – УЗ-подтверждение ЛГ в примере № 1 (разработан автором)	71
Рисунок 23 – Расчет коэффициента р в примере № 2 (разработан автором)	72
Рисунок 24 – УЗ-подтверждение ЛГ в примере № 2 (разработан автором)	72
Рисунок 25 – Расчет коэффициента р в примере № 3 (разработан автором)	73
Рисунок 26 – УЗ-подтверждение отсутствия патологических изменений в ПЖК в примере № 2 (разработан автором)	74
Рисунок 27 – Бланк УЗИ с указанием зон ЛГ (разработан автором)	78
Рисунок 28 – Снижение гипергликемии натощак (разработан автором)	79
Рисунок 29 – Снижение постпрандиальной гипергликемии (разработан автором)	80
Рисунок 30 – Снижение уровня HbA1C (разработан автором)	81
Рисунок 31 – Динамика суточной дозы вводимого инсулина на визите 3 (разработан автором)	84
Рисунок 32 – Средний показатель динамики уровня доз вводимого инсулина у пациентов со снижением суточной дозы (разработан автором)	85
Рисунок 33 – Средний показатель динамики уровня доз вводимого инсулина у пациентов со снижением суточной дозы, получающих человеческий инсулин (разработан автором)	86

Рисунок 34 – Средний показатель динамики уровня доз вводимого инсулина у пациентов со снижением суточной дозы, получающих аналоговый инсулин (разработан автором)	86
Рисунок 35 – Соблюдение рекомендаций по коррекции ФР ЛГ на визите 2 (разработан автором)	91
Рисунок 36 – Соблюдение рекомендаций по коррекции ФР ЛГ на визите 3 (разработан автором)	92
Рисунок 37 – Диагностика новых участков ЛГ на визите 2 (разработан автором)	93
Рисунок 38 – Диагностика новых участков ЛГ на визите 3 (разработан автором)	94
Таблица 1 – Клиническая характеристика участников группы А (разработана автором)	34
Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов группы Б (разработана автором)	34
Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов группы I (разработана автором)	35
Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов группы II (разработана автором)	35
Таблица 5 – Клиническая характеристика пациентов группы III (разработана автором)	36
Таблица 6 – Клиническая характеристика пациентов группы IV (разработана автором)	37
Таблица 7 – Клиническая характеристика пациентов группы V (разработана автором)	37
Таблица 8 – Величина и статистическая значимость корреляционной зависимости между ФР ЛГ и патологическим изменением ПЖК (разработана автором)	60
Таблица 9 – Показатели оценки предсказательной ценности (AUC) для ФР ЛГ (разработана автором)	62

Таблица 10 – Значения коэффициентов логистической регрессии (разработана автором)	63
Таблица 11 – Характеристика полученных результатов (разработана автором)	63
Таблица 12 – Динамика показателей углеводного обмена на 1-3 визитах (разработана автором)	79
Таблица 13 – Динамика признаков синдрома хронической передозировки инсулина на 1-3 визитах (разработана автором)	83

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1

Анкета для участников группы А (врачи-эндокринологи)
(разработана автором)

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Что такое липогипертрофия?

Как часто Вы выявляете липогипертрофии у больных с СД, получающих инсулин?

- 3** У всех пациентов с СД
- 3** У всех пациентов с СД 1 типа
- 3** У каждого второго пациента, получающего инсулин
- 3** У каждого третьего пациента, получающего инсулин
- 3** У каждого пятого пациента, получающего инсулин
- 3** У каждого десятого пациента, получающего инсулин
- 3** Практически не встречаю
- 3** Никогда не встречал (-а)

Как часто Вы выставляете диагноз «Липогипертрофия» в истории болезни?

- 3** Всем пациентам с СД
- 3** Всем пациентам с СД 1 типа
- 3** Каждому второго пациента, получающего инсулин
- 3** Каждому третьего пациента, получающего инсулин
- 3** Каждому пятого пациента, получающего инсулин
- 3** Каждому десятого пациента, получающего инсулин
- 3** Практически не выставляю

3 Никогда не выставлял (-а)

Каким пациентам Вы проводите обследование с целью выявить липогипертрофии?

- 3** Пациентам с СД 1 и 2 типов, получающим инсулиновую терапию
- 3** Пациентам с СД 1 типа
- 3** Пациентам с СД 2 типа, получающим инсулиновую терапию
- 3** Пациентам с СД, получающим инсулиновую терапию, с декомпенсацией углеводного обмена
- 3** Пациентам с СД, получающим инсулиновую терапию, с прибавкой массы тела за последнее время

Какие обследования Вы проводите для выявления липогипертрофий?

- 3** Осмотр мест инъекций инсулина
- 3** Пальпация мест инъекций инсулина
- 3** УЗИ подкожно-жировой клетчатки мест инъекций инсулина

Спасибо, что ответили на вопросы!

Анкета для участников группы Б
(больные сахарным диабетом, получающие инсулиновую терапию)
(разработана автором)

Ф.И.О. _____

Дата рождения _____

Ваша районная поликлиника № _____

Ваш диагноз:

- 3** Сахарный диабет 1-го типа
3 Сахарный диабет 2-го типа

Длительность сахарного диабета _____

Длительность инсулиновой терапии _____

Схема инсулиновой терапии

- 3** Физиологическая (3 инъекции короткого + 1 или 2 продленного)
3 Традиционная (2 инъекции смешанного)
3 Инсулиновая помпа

Проводили ли Вам когда-нибудь осмотр мест, куда Вы вводите инсулин?

- 3** Да
3 Нет

Ощупывали ли Вам когда-либо места, куда Вы вводите инсулин?

- 3** Да
3 Нет

Как часто на приеме у Вашего участкового эндокринолога/терапевта доктор осматривает места, куда Вы вводите инсулин?

- 3** Каждый раз, когда я к нему прихожу
3 Достаточно часто, когда я к нему прихожу, но не всегда

- 3** Периодически, когда я к нему прихожу
- 3** Только первый раз, когда я стал к нему на учет
- 3** Когда я жалуюсь, что у меня появились синяки или уплотнения в этих местах
- 3** Когда я жалуюсь, что у меня вдруг стал повышаться сахар в крови
- 3** Когда я жалуюсь, что у меня стали появляться эпизоды гипогликемий
- 3** Никогда

Как именно доктор осматривает у Вас места введения инсулина?

- 3** Просто смотрит на них
- 3** Ощупывает эти места
- 3** Никак не осматривает

Как часто при госпитализации в эндокринное отделение доктор осматривает места, куда Вы вводите инсулин?

- 3** При поступлении в отделение
- 3** Каждый день на обходе
- 3** На обходе с заведующим отделением
- 3** Только если я говорю, что у меня появились синяки или уплотнения в этих местах
- 3** Когда я жалуюсь, что у меня стали появляться эпизоды гипогликемий
- 3** Никогда

Как именно доктор в отделении осматривает у Вас места введения инсулина?

- 3** Просто смотрит на них
- 3** Ощупывает эти места
- 3** Отправляет на УЗИ этих мест

Спасибо, что ответили на вопросы!

**Анкета для выявления факторов риска липогипертрофии
у больных сахарным диабетом, получающих инсулиновую терапию
(разработана автором)**

Обучались ли Вы в Школе диабета?

- 3** Да
3 Нет

Сколько раз Вы обучались в Школе диабета?

- 3** 1 раз
3 2 раза
3 3 раза
3 Другое

Когда Вы проходили обучение в Школе диабета последний раз

3 _____

Какое устройство Вы используете для инъекций инсулина?

- 3** Шприц
3 Шприц-ручка
3 Шприцы и шприц-ручки
3 Другие устройства (например, инсулиновая помпа) _____

Какой тип инсулина Вы используете?

- 3** Аналоговый
○ Хумалог
○ Ново-Рапид
○ Апидра
○ Левемир
○ Лантус
○ Другой _____
3 Человеческий

- Актрапид
- Хумулин Регуляр
- Протафан
- Хумулин НПХ
- Другой _____

Какой метод инсулиновтерапии Вы используете?

- 3** Физиологический (3 инъекции короткого + 1 или 2 продленного)
- 3** Традиционный (2 инъекции смешанного)
- 3** Другой _____

Как Вы храните открытый флакон инсулина?

- 3** При комнатной температуре
- 3** В холодильнике
- 3** Другое _____

Иглы какой длины Вы используете для инъекций? (Отметьте все подходящие варианты ответов)

- 3** 12.7 мм
- 3** 12 мм
- 3** 10 мм
- 3** 8 мм
- 3** 6 мм
- 3** 5 мм
- 3** Точно не знаю

Менялась ли длина используемых Вами игл в течение заболевания?

- 3** Да
- 3** Нет

Если Да, по какой причине это происходило? Укажите:

Ваша разовая доза инсулина?

- 3** Ультракороткий/короткий
- _____ ЕД перед завтраком, _____ ЕД перед обедом, _____ ЕД перед ужином
- 3** Продленный

_____ ЕД утром, _____ ЕД вечером

Ответьте, пожалуйста, на следующие вопросы, касающиеся Ваших инъекций в течение суток

	1 ^{ая} инъекция	2 ^{ая} инъекция	3 ^{ая} инъекция	4 ^{ая} инъекция	5 ^{ая} инъекция
Время суток					
Количество единиц					
Длина иглы*					

В какую область тела Вы делаете инъекции?

	1 ^{ая} инъекция	2 ^{ая} инъекция	3 ^{ая} инъекция	4 ^{ая} инъекция	5 ^{ая} инъекция
Живот	3	3	3	3	3
Бёдра	3	3	3	3	3
Ягодицы	3	3	3	3	3
Плечи	3	3	3	3	3
Другое	3	3	3	3	3

Для каждой области тела можно выделить правую и левую стороны (например, левое и правое бедро). Используете ли Вы для инъекций обе стороны тела?

3 Да

3 Нет

3 Если НЕТ, объясните, почему? _____

Как часто Вы меняете места инъекций?

3 Каждый раз в новую область (например, бедро → живот → плечо)

3 Каждый раз в новый участок (например, 2 см выше пупка → 2 см ниже пупка)

3 _____ раз в одну область в день (например, бедро → бедро)

3 _____ раз в один участок в день (например, 2 см выше пупка → 2 см выше пупка)

3 Бессистемно

Сколько в среднем инъекций Вы делаете 1 иглой?

3 _____ раз

Если Вы пользуетесь каждой иглой более одного раза, то делаете так потому что:

3 Забываете заменить иглу

3 Вам так удобнее

3 В целях экономии

3 В связи с необходимостью защиты окружающей среды

3 По другой причине (уточните): _____

Как Вы воздействуете на место инъекции?

3 Обработка спиртом до введения

3 Обработка спиртом после введения

3 Растирание места инъекции до введения

3 Растирание места инъекции после введения

3 Никак

3 Другое _____

Используете ли Вы инсулин с истекшим сроком годности?

3 Да

3 Нет

Возникают ли у Вас уплотнения или «шишки» в местах инъекций?

3 Да

3 Нет

Если Да, в какой области / областях?

3 Область живота

3 Область бёдер

3 Область ягодиц

3 Область плеч

3 Другая область (уточните): _____

Продолжаете ли Вы делать инъекции в изменённые участки?

3 Всегда

3 Иногда

3 Никогда

Объясните, пожалуйста, почему Вы продолжаете использовать для инъекций эти участки:

Как долго Вы удерживаете иглу в коже после введения инсулина?

3 < 5 сек

3 5 – 10 сек

3 > 10 сек

3 Точно не знаю

Остаётся ли капля на Вашей игле после инъекции?

3 Да

3 Нет

Как бы Вы охарактеризовали инъекции?

3 Всегда безболезненные

3 Почти всегда безболезненные

3 Иногда болезненные (несколько раз в месяц)

3 Часто болезненные (несколько раз в неделю)

3 Всегда болезненные

Если инъекции болезненны, чем Вы это объясняете?

3 Местом инъекции (например, было затронуто нервное окончание)

3 Температурой введенного лекарства

3 Объёмом введенного лекарства

3 Неоднократным использованием одной и той же иглы / шприца

3 Неправильной техникой инъекции

3 Не знаю

Случается ли Вам пропускать инъекции?

3 Да

3 Нет

Если Да, то по какой причине?

3 Случайно (забываете)

3 Из-за пропуска планового приёма пищи

3 Из-за плохого самочувствия (например, при возникновении тошноты, рвоты и т.д.)

3 Из-за слишком низкого уровня сахара крови

3 Другое (уточните): _____

Кто обучал Вас технике инъекций?

3 Врач-эндокринолог

3 Медсестра в эндокринологическом диспансере

- 3** Медсестра в стационаре
3 Частнопрактикующая медсестра
3 Медсестра в поликлинике
3 Участковый врач
3 Другой пациент, делающий инъекции инсулина
3 Родители
3 Получил информацию из литературных источников
3 Во время обучения в «Школе диабета»

Обсуждались ли следующие вопросы во время обучения технике инъекций?

	ДА	НЕТ
Возможные места инъекций	3	3
Глубина введения иглы	3	3
Длина иглы	3	3
Необходимость формирования кожной складки	3	3
Время удерживания кожной складки	3	3
Угол введения иглы во время инъекции	3	3
Время удерживания иглы во время инъекции	3	3
Необходимость смены мест инъекций в пределах одной области	3	3
Необходимость чередования областей инъекций в зависимости от времени суток	3	3
Предотвращение появления пузырьков воздуха в шприце / картриidge	3	3
Возможность смешивания разных видов инсулина в одном шприце	3	3
Необходимость перемешивания продленного / смешанного инсулина перед инъекцией	3	3
Необходимость однократного использования игл / шприцев	3	3
Правила утилизации использованных игл / шприцев	3	3

Нуждаетесь ли Вы в дополнительных знаниях, связанных с инъекциями?

- 3** Да
3 Нет

Если ДА, какие вопросы представляются Вам наиболее важными?

Спасибо, что ответили на вопросы!