

## ОГЛЯДИ

### СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТА ПРОФІЛАКТИКУ ЛІПОДИСТРОФІЙ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (огляд та власні дані)\*

Чумак С. О.

*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»,  
м. Харків, Україна  
aspera.chas@gmail.com*

Цукровий діабет (ЦД) у дитячому віці залишається важливою медико-соціальною проблемою у зв'язку з довічністю хвороби та лабільністю глікемії. Важливим показником компенсації цукрового діабету, окрім рівня глікемії та глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), є варіабельність глікемії (ВГ). Доведено, що високі коливання глікемії спричиняють негативний вплив на ендотелій судин, активує вільно-радикальні процеси і погіршує вазодилатацію. Часті гіпоглікемії призводять до порушень в системі контррегуляції, що формує високу ВГ. Із часом ВГ призводить до формування судинних ускладнень та нейропатії [1, 2]. Однією з причин високої варіабельності глікемії є порушення правил введення інсуліну. Відповідно можна отримувати найсучасніші аналоги інсулінів, дотриму-

ватися дієтичного і рухового режимів, але мати компенсацію ЦД з високим ризиком для життя з причини порушень техніки ін'єкцій.

Традиційно інсулін вводиться в підшкірно-жирову клітковину, де присутній постійний та помірний кровообіг та створюється депо гормону, що поступово розсмоктується та «тримає» глікемію. Однак, існує проблема порушень техніки введення інсуліну — вибору місця ін'єкції, довжини голки, частоти зміни голок, коливань температурного режиму і правил зберігання інсуліну. Це призводить до формування ліподистрофій (ЛД) [3].

Дотримання цих простих правил, навпроти, дозволяє мінімізувати варіабельність усмоктування лікарських засобів і є необхідною умовою для досягнення їх опти-

\* Роботу виконано в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» «Розробити технологію комплексної реабілітації дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, на різних етапах надання медичної допомоги».

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автор гарантує повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 25.03.2020.

мального терапевтичного ефекту [4]. Разом з тим наявні дані свідчать про те, що значна частина пацієнтів, які отримують ін'єкційну терапію, допускають суттєві помилки, що знижує клінічну ефективність одержуваного ними лікування. Це має привертати увагу медпрацівників, як важливого компонента досягнення компенсації ЦД.

Визначення ЛД (lipodystrophia; грец. Lipos жир + дистрофія) звучить, як загальне або локальне ураження підшкірної клітковини зі зменшенням (атрофічна форма) або збільшенням обсягу жирової тканини (гіпертрофічна форма), яка розцінюється як ускладнення інсулінотерапії. Вони можуть виникати в місцях ін'єкцій інсуліну на кінцівках, сідницях, спині, животі та іноді на тих місцях, де інсулін не вводився [5–7]

Частота і характер ЛД істотно змінилися в останні 10–15 років, і за даними різних авторів коливаються від 15% до 68% [8, 11, 22]. Частота ліпоатрофічних форм значно зменшилася (до 2%), ліпогіпертрофії також змінили зовнішні прояви, стали менш помітні. Однак ЛД, як очікувалося, з введенням високо очищених інсулінів та їх аналогів, не зникли. У всьому світі відзначається підвищений інтерес до з'ясування причин їх формування і ранній діагностиці, необхідності виявлення та обліку, як провідного чинника досягнення компенсації цукрового діабету, підвищення ефективності та економічної доцільності інсулінотерапії [1, 5].

Товщина власно дерми становить не більше 3 мм [6]. Навіть у дорослих людей ризик інтрадермального введення відсутній, тому цілий ряд багатоцентрових досліджень, присвячених діагностиці та профілактиці ЛД, підтвердили доцільність використання голок для ін'єкцій довжиною 4–5 мм [7–9]. В дослідженні Lo Presti встановлено, що у дітей товщина шкіри залежала від локалізації та віку дитини та складає від 1,28 мм до 2,29 мм. Підшкірно-жирова клітковина була найтовща в області сідниць, потім на животі, стегні, плечі. Біля 10% дітей 2–6 років мають відстань до м'язового шару менше 4 мм, тобто, навіть голкою 4 мм мають шанс отримати інсулін внутрішньо м'язово (в/м) в 20% випадків.

Частота в/м ін'єкцій подвоюється та потроюється при використанні голок довжиною 5 та 6 мм відповідно [10].

При в/м введенні інсуліну короткої дії досягається більш швидкий ефект, ніж у підшкірно жирову клітковину (ПЖК), який можна порівняти з введенням аналогів ультракороткої дії, проте відзначається значна варіабельність усмоктування та зростає вірогідність гіпоглікемії [11]. При в/м введенні пролонгованих інсулінів та аналогів інсуліну може спостерігатися непередбачувана дія у вигляді гіпоглікемії, в найближчі 2-3 години, а потім висока глікемія протягом доби [12].

Результатом багатоцентрових досліджень в 160 країнах (4300 хворих), що були присвячені вивченню виконання пацієнтами правил з техніки ін'єкцій, стали нові рекомендації по техніці ін'єкцій інсуліну. Особливу увагу в яких звертали на використання коротких голок, ротацію місць ін'єкцій і своєчасну діагностику ЛД [2, 4, 7].

Патогенез ЛД до теперішнього часу остаточно не з'ясований. Не можуть пояснити сутність даного процесу припущення про значення ліполітичних ферментів, консервантів, потрапляння спирту під шкіру, введення охолодженого інсуліну, травмизація тканин частими ін'єкціями, уявлення про інсулін як про речовину, що підсилює ліполіз в місці введення. Виняток цих факторів не гарантує від виникнення ЛД [13].

Останнім часом велику увагу приділяють імуногенній активності інсуліну, як самому ймовірному фактору, що викликає ЛД. Деякі автори вказують на роль ураження периферійної нервової системи при ЦД, а саме порушення симпатичної регуляції трофіки підшкірно-жирової клітковини, на тлі зниження чутливості жирової тканини до інсуліну [14, 15]. Також описується вплив самої процедури ін'єкції на формування ЛД, наприклад, вплив швидкості введення інсуліну на частоту постін'єкційного набряку і ступінь больової реакції. Постін'єкційний набряк виникає в більшості випадків внаслідок парезу стінок судин у відповідь на ін'єкційне подразнення і травму, або в зв'язку з місцевою атопічною

реакцією на введення інсуліну як білкового антигену. Ці забуті усіма явища описані ще в 70–80 роках багатьма авторами і вони визнані, як основна причина порушення темпів всмоктування інсуліну з місця ін'єкції [4, 5].

М. Blanco зі співавторами (2013 р.) було доведено, що гіпоглікемізуючий ефект інсуліну в умовах його ін'єкції в зону багаторазового використання помітно нижче, ніж в незайманій ділянці [6, 7]. Laurence J. та іншими дослідниками був зареєстрований феномен «сегментарної реперкусії» — поширена вазоспастична реакція у відповідь на сформований осередок постін'єкційного роздратування, який був елементом трофічних ірритативних вегетативних синдромів і сприяв формуванню ангіопатії кінцівок [1, 11]. Отже, патологічно змінена підшкірно-жирова клітковина, за рахунок порушення всмоктування інсуліну, стає непридатною для подальших ін'єкцій. З огляду на обмежену кількість зон, доступних для інсулінотерапії (зовнішня поверхня плечей, передня поверхня живота, передня поверхня стегон і сідниці), втрата навіть декількох ділянок завдає чимало труднощів в контролі рівня глюкози крові [3, 15].

Раніше ЛД визначалися на підставі візуальної оцінки місць ін'єкцій. Основним критерієм незміненої ПЖК були відсутність (плюс) або мінус тканини в типових зонах ін'єкцій. Інший спосіб передбачає дослідження на тілі людини типових зон, які використовуються для ін'єкцій інсуліну, за допомогою пальпаторного методу — місця ущільнення тканин. При відсутності ущільнень в типових зонах ін'єкції інсуліну, дані місця визначають як дозволені для ін'єкцій [16–18]. Однак на сьогоднішній день виникли складності у верифікації патологічних ділянок ЛД. Вони полягали в тому, що зовнішні прояви, пов'язані з розвитком ЛД зазнали змін і практично не видно неозброєним оком, ймовірно, через більш високої якості сучасних інсулінів та підвищення його концентрації.

Методи діагностики на сучасному рівні включають не тільки клінічний огляд і пальпацію місць ін'єкцій, а й ультразвукову і комп'ютерну візуалізацію [6, 13].

Використання сучасних експертних ультразвукових систем з датчиками високого дозволу дозволяє диференціювати і оглядати всі шари шкіри і підтвердити наявність ліподистрофій. Ультразвукова діагностика (УЗД) є неінвазивним методом, що дозволяє давати оцінку стану шкіри і підшкірної клітковини в режимі реального часу. Волковим Н. І., Давиденко І. Ю. в 2012 році був розроблений і запропонований новий метод діагностики ЛД (патент № 2438585 «Спосіб визначення місць ін'єкцій інсуліну»). Основним критерієм ЛД була наявність округлих аваскулярних утворень, різних розмірів, без капсули, гіперехогенних гомогенних за структурою [16]. Цими дослідженнями було доведено, що справжня частота ЛД набагато вище, ніж вказує статистика, так як їх частота при оцінці зовнішніх ознак становить не менше 40%, тоді як при УЗД частота патологічно зміненої підшкірно-жирової клітковини склала 87% [9, 10, 16]. Наведено також дані магніторезонансної томографії місць ін'єкції і візуалізований ризик депонування препарату при попаданні в м'яз або фасцію, також доведено необхідність використання коротких (4-5 мм) голок для введення інсуліну [5, 7]. Клімонтов В. В., Лазарев М. М., Махотін А. А. використовували комбіновану методику, що включає стандартне сканування в В-режимі, доповнене технологією компресійної еластографії і дослідження об'ємного кровотоку VOCAL (комп'ютеризовані об'ємні розрахунки зони інтересу) [19].

З 2012 р. в Україні ми застосували діагностику різних форм ЛД у дітей за допомогою УЗД (а.с. № 46839 від 18.13.2012), що важливі для подальшого лікування [9, 11].

За нашими даними (Чумак С.О., 2012-2018) у місцях ЛД можна візуалізувати кілька різновидів ультрасонографічних ознак: неоднорідні ділянки у вигляді гіперехогенних включень, гіпо- та анаехогенних округлих утворень з чіткими контурами або бути дифузними і немати чіткої капсули. Виявлено 5 форм ЛД — дифузні (56%), локальні (24%), змішані (15%), м'язові (3%) і атрофічні (2%). Кожні мали відмінності ультразвукової картини. Особливо привер-

тали увагу змішані і локальні форми, які частіше виявлялися у пацієнтів з рідкою заміною голок (96% випадків) і погано піддавалися лікуванню [11]. Дифузна форма ЛД виявлялась у пацієнтів, що не проводили зміни місць ін'єкцій, вони достатньо легко зникали після лікування (масаж, фізіопроцедури) та зміни місця введення [9, 11, 18]. Фокальні ЛД виглядали, як округлі ділянки в товщі ПЖК, з підвищеною ехогенністю, чіткими контурами, але без капсули. При м'язовій формі чітко візуалізується капсула, ехогенність знижена. При глибокому введенні інсуліну можуть пошкоджуватися дрібні судини, і утворюватися гематоми. При ультразвуковому скануванні гематоми виглядають як гіпо- або анехогенні рідинні структури на тлі ділянок ЛД в ПЖК [17].

ЛД змішаного типу схожі на ПЖК, що містить сторонні вclusions, і візуалізуються як структури підвищеної ехогенності з гіпоехогенним обідком, що вказує на формування запальної інкапсульованої реакції. Для усіх форм ЛД характерна зниження, або відсутність васкуляризації, візуалізуються поодинокі судини по периферії, що обумовлює уповільнене або неконтрольоване всмоктування інсуліну з місць ЛД [9, 11].

**Профілактика постін'єкційних ЛД** [2, 4, 10]. У вересні 2016 року було опубліковано рекомендації клініки Мейо (США) з техніки введення інсуліну з метою профілактики розвитку ускладнень [6]. У розробці рекомендацій брали участь 183 спеціаліста з діабету з 54 країн світу. На підставі нових даних автори звертають увагу на деякі моменти в техніці проведення підшкірних ін'єкцій.

Існують основні правила: вибір місця введення, довжини голки, кута введення голки і підведення шкірної складки.

- *Вибір ділянки для введення інсуліну.*

Найчастіше для підшкірного введення рекомендують використовувати плече (ділянка триголового м'яза), стегно (верхню бокову ділянку), живіт (область біля пупка), сідниці (верхній зовнішній квадрант). У дітей застосовується «правило до-

лоньок» — місце проекції долоней — місце ін'єкції інсуліну. З урахуванням тонкого шару ПЖК у малюків можливе введення в ділянку під нижнім кутом лопатки, що має спільний кровообіг з передньою брюшною стінкою та за швидкості всмоктування не відрізняється від ПЖК живота.

При виборі місць ін'єкцій слід враховувати тип інсуліну. Болюсний інсулін вводиться «ближче до печінки», тому що фізіологічно печінка потребує інсуліна більше за все і саме завдяки достатній кількості гормону функціонує механізм регуляції вуглеводного обміну. Час введення також впливає на глікемію. За рекомендаціями IDF [2] інсулін короткої дії (ІКД) при близькому до нормального рівня глікемії вводиться за 20–30 хвилин до прийому їжі. Аналог інсуліну ультракороткої дії вводиться безпосередньо перед прийомом їжі, при необхідності — відразу після прийому їжі. Інсулін продовженого дії — в зовнішню частину живота, стегна, верхню частину сідниці. Перед ін'єкцією потрібно випустити повітря з голки!

- *Вибір довжини голки.*

Сучасні високі технології виготовлення голок (потрійна заточка вістря, унікальна геометрія, лазерна обробка хірургічної сталі, електрополірування в гальванічних ваннах, силіконове покриття), а також тонкостінна технологія, (яка збільшує внутрішній просвіт голки при збереженні стандартного зовнішнього діаметра), дозволяють знизити силу тиску на поршень, збільшуючи швидкість введення. Проте, все це не передбачає повторного використання голок для ін'єкцій. При повторному використанні може відбуватися кристалізація інсуліну у внутрішньому отворі, деформація вістря голки і стирання силіконового покриття призводять до відколювання кінчика голки, травмування тканин та формування змішаних ЛД. Щоб уникнути даних ускладнень від ін'єкцій рекомендовано одноразове використання голок. Міжнародний форум «FITTER» рекомендує використовувати голки 4 мм для шприц-ручок/та інсулінові шприци 6-мм або найкоротші доступні голки з метою мінімізації ризику введення у м'язи. Ін'єкції інсуліну

4-мм голками для шприц-ручок можна робити під кутом  $90^\circ$ , незалежно від віку, статі, індексу маси тіла. Якщо пацієнти повинні використовувати голки довжиною більше 4 мм або шприци, може знадобитися формування шкірної складки і/або кут нахилу  $45^\circ$ , щоб уникнути внутрішньо м'язової ін'єкції [3].

Оптимальним методом ін'єкцій є одноразове використання голок для шприц-ручок та шприців. Канюлю при проведенні помпової інсулінотерапії слід міняти кожні 48–72 години з метою мінімізації ризику виникнення небажаних явищ і потенційного порушення глікемічного контролю. Місця установки канюлі чергуються за тим же принципом, що і місця для звичайних ін'єкцій.

Щоб уникнути передачі інфекційних захворювань інсулінові шприц-ручки, картриджі для шприц-ручок і флакони інсуліну призначені виключно для індивідуального використання. Запас інсуліну повинен зберігатися при температурі  $+2-8^\circ$ . Флакони з інсуліном або шприц-ручки, які використовуються для щоденних ін'єкцій, можуть зберігатися при кімнатній температурі (до  $+4-30^\circ\text{C}$ ) протягом 1 місяця; перед введенням інсулін повинен мати кімнатну температуру. НПХ-інсуліни і готові суміші інсуліну перед введенням слід ретельно перемішати.

- *Зміна місць введення інсуліну — правило ротації.*

Існують кілька схем чергування зон, наприклад, область для ін'єкцій розділяється на чотири квадранта (або частини, коли

мова йде про стегна або сідниці), при цьому кожного тижня використовується тільки один квадрант, а потім — наступний, з чергуванням за годинниковою стрілкою. Крім того, можуть використовуватися різні ротаційні решітки для передньої черевної стінки і верхній зовнішній поверхні стегна, які допомагають визначити місце наступної ін'єкції.

Змінювати місця введення інсуліну необхідно за принципом «ротації» і дуже важливо, щоб вони знаходилися на відстані не менше 2 см один від одного, вводячи інсулін в одне місце протягом одного тижня. Правильне формування складки шкіри утворюється при легкому захваті шкіри і підшкірного шару великим і вказівним і/або середнім пальцем, піднявши її.

Ін'єкції інсуліну не можна робити в області шрамів і поруч зі шрамами, при виражених поверхневих венах, поблизу інфікованих ран, в місцях ПЛД і ближче ніж в 2 см від попереднього місця ін'єкції, та ближче ніж 7–8 см до місця встановлення сенсора.

Актуальність продовження розробки даної проблеми обумовлена недостатньою своєчасною діагностикою ЛД, про що свідчить їх частота — до 35% за статистичними даними, а також в Україні не розроблені універсальні рекомендації з техніки ін'єкцій для хворих на ЦД з урахуванням вікових та гендерних особливостей та протоколи по їх діагностиці та профілактиці.

Тому, метою роботи було удосконалення діагностики ЛД, їх профілактики та своєчасного лікування у хворих на ЦД1.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 150 пацієнтів з ЦД 1 типу у віці 6–17 років, що перебували в клініці ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Кількість хлопців (60%,  $n = 90$ ) та дівчат (40%,  $n = 60$ ), за станом компенсації ЦД відмінностей не було. Середній вік пацієнтів склав 13,6 років, стаж ЦД — у середньому 5,5 років (6 міс — 12 років). Стан вуглеводного обміну аналізувався згідно з рівнем глікемії, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), розраховувався коефіцієнт варіабельності

глікемії ( $CV = SD \times 100 /$  середній рівень глікемії). Ступінь ВГ оцінювали за L. Monnier et all. (2016). Підвищений рівень ВГ при  $CV > 36$ , середній — при  $CV = 15-36$ , низький — при  $CV$  менше 15. ЛД визначалися візуально, пальпаторно, а також за даними УЗД ПЖК 265 місць ін'єкцій інсуліну. Дослідження ЛД проводилося за допомогою універсального ультразвукового скануючого приладу (ULTIMA PA Expert), з використанням лінійного датчика з частотою 7,5 МГц, через стандартний ультразвуковий

гель з цифровою кольоровою доплерівською системою. Місця, де візуалізувалися округлі аваскулярні ділянки, без капсули, гіпо- і гіперехогенних за структурою, нами були розцінені як зони ЛД. Проводилося порівняння їх відмінності від симетричних ділянок здорової шкіри даного пацієнта та встановлювалася форма ЛД [9]. Для оцінки кровопостачання ділянок де проводилися ін'єкції інсуліну використовувалося сканування в режимі енергетичного доплера з подальшою кількісною оцінкою інформації про кількість судин і величину кровотоку. У якості референтних зон для розрахунків параметрів кровопостачання приймалися аналогічні ділянки здорової ПЖК [17].

При виявленні патологічно зміненої ПЖК з пацієнтом проводилася бесіда про техніку ін'єкцій і вказувалися місця,

дозволені для введення інсуліну, використовувалися голки 4 мм. Повторне клінічне та ультразвукове дослідження ПЖК проводилося через 5–7 місяців. За наявності ЛД були розподілені в 2 групи : перша — 72% (n = 108) з ЛД, друга — 28% (n = 42) — з відсутністю ЛД.

Створення бази даних та статистична обробка результатів проводилася з використання пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0 статистичні методи. Для представлення даних використовували середню арифметичну величину — M та стандартні похибку — m, число варіантів — n, достовірність різниці двох середніх арифметичних за t-критерієм Стьюдента. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у 68% хворих, що знаходились на стаціонарному лікуванні виявлено глікемічний контроль з високим ризиком (середній рівень  $HbA_{1c} = 10,42\% \pm 0,36\%$ ), субоптимальний та оптимальний рівень глікемічного контролю діагностованих у 48% хворих (середній рівень  $HbA_{1c} = 7,8\% \pm 0,2\%$ ).

Розподіл пацієнтів за рівнями контролю ЦД наведений на (див. рис. 1).

Частота ЛД за допомогою візуалізації і пальпації місць ін'єкцій склала  $37,9\% \pm 1,7\%$ . При проведенні УЗД ПЖК

місць ін'єкцій інсуліну ЛД були виявлені у  $72,1\% \pm 1,7\%$  пацієнтів (включаючи хворих з пальпаторними змінами, що склало достовірну різницю,  $p < 0,05$  (рис. 2).

Логічно, що ЛД переважали серед хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя (див. рис. 3).

У 78% хворих, що мали ЛД та глікемічний контроль з високим ризиком (середній рівень  $HbA_{1c} = 10,42\% \pm 0,36\%$ ), відмічена ВГ високого ступеня ( $CV > 36$  [40,3; 65,3]), 42% — ВГ середнього ступеню ( $CV = 15-36$  [25,8; 35,8]). Субоптимальний та оптималь-

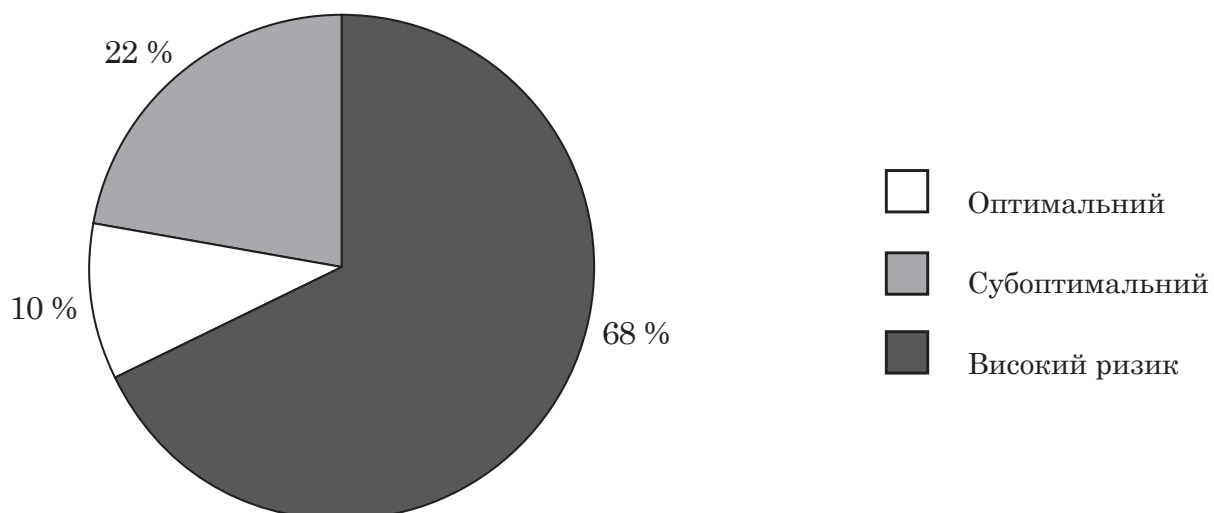


Рис. 1. Розподіл хворих на ЦД1 за рівнем компенсації.

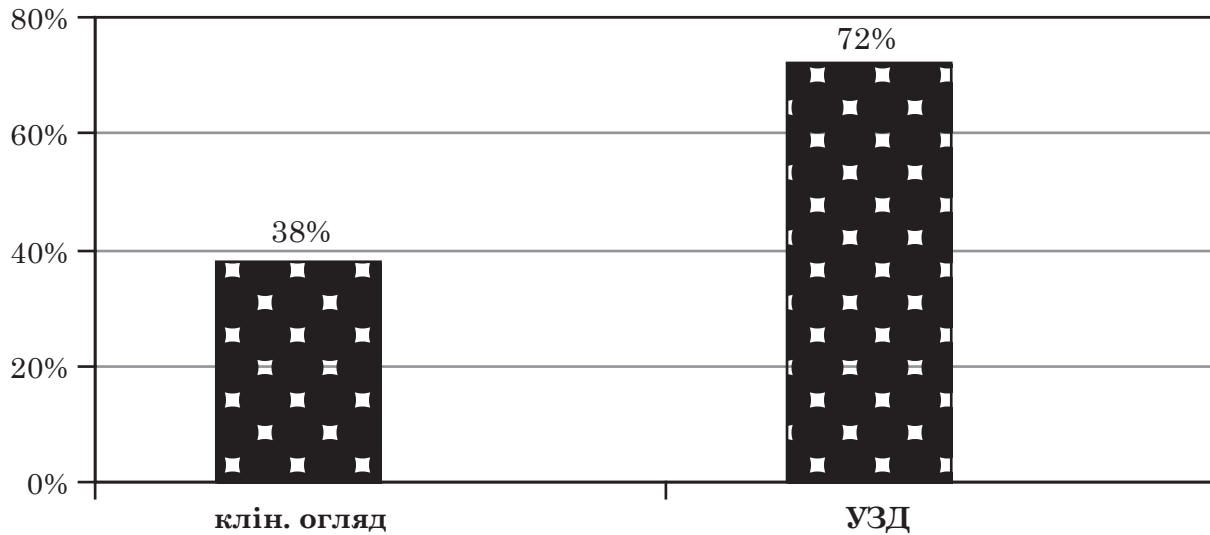
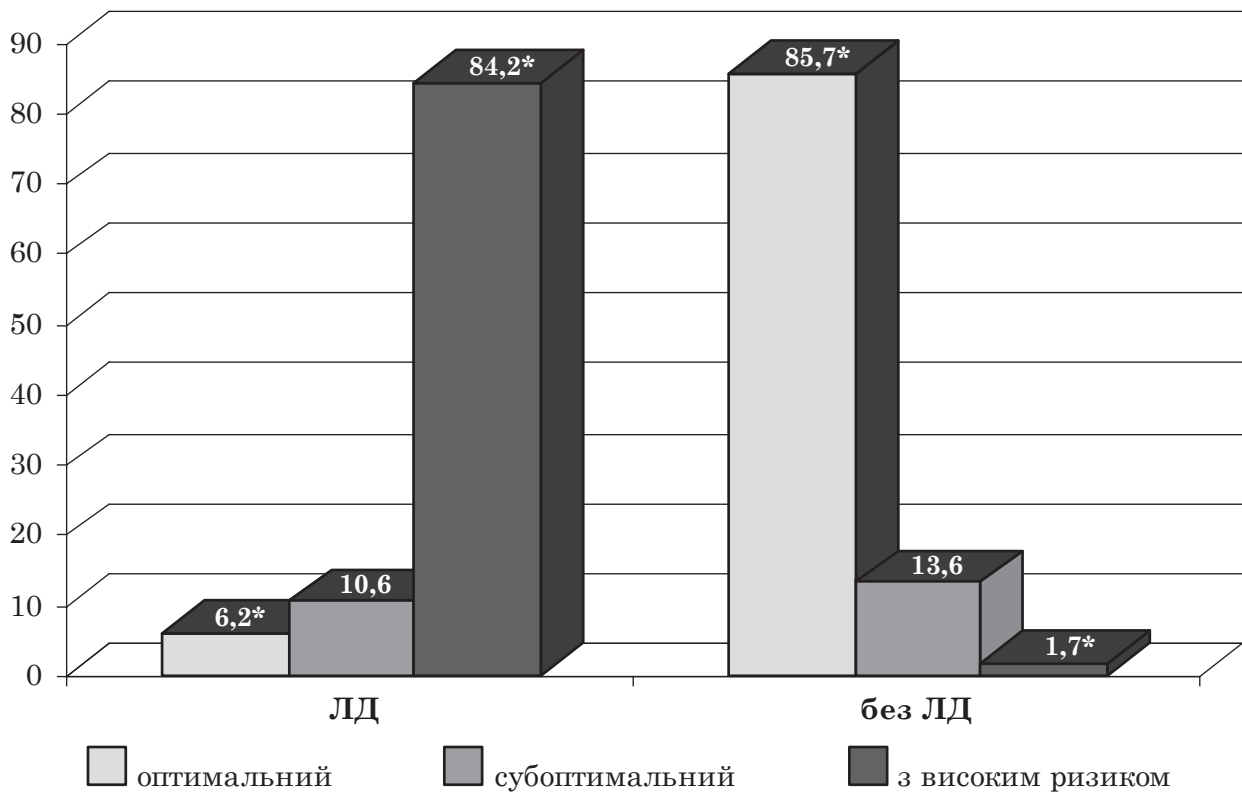


Рис. 2. Частота ЛД за допомогою візуалізації і пальпації місць ін'єкцій та УЗД (%).

Рис. 3. Частота ЛД в залежності від стану компенсації за ними УЗД (%),  
\* — вірогідність різниці  $p < 0,001$ .

ний рівень глікемічного контролю діагностований у 10,6% хворих (середній рівень  $HbA_{1c} = 7,8\% \pm 0,2\%$ ), серед них ВГ високого ступеня зустрічалась у 42% ( $CV > 36$ ), у 54% хворих — ВГ середнього ступеню ( $CV = 15-36$ ), тобто достовірного кореляційного зв'язку між рівнем  $HbA_{1c}$  та ВГ не виявлено ( $r = 0,017$ ,  $p < 0,5$ . ВГ низького ступеня

у пацієнтів обох груп виявлено у 6,2% пацієнтів ( $CV = 14,1 [11,3; 15,0]$ ).

За формою переважали дифузні ЛД ( $56\% \pm 1,8\%$ ),  $24\% \pm 1,4\%$  склали локальні форми,  $15\% \pm 1,3\%$  — змішані, в незначній кількості — 3% та 2% мязові та атрофічні ЛД. Структура ЛД представлена на рисунку 4.

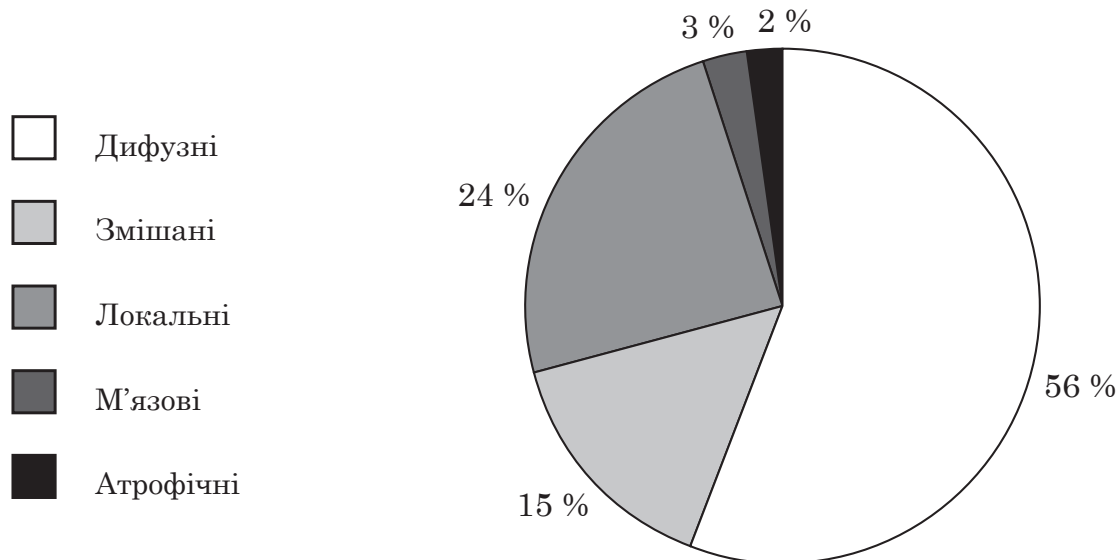


Рис. 4. Структура ЛД за результатами УЗД (%).

Практично усі хворі використовували шприц-ручки. Частота зміни голок складала у середньому 3,1 дня (від 1,3 до 3,8 днів). У хворих з ЛД середня частота заміни голок складала 4,19 дня, тоді як у групі без ЛД — 2,68 дня. Серед хворих з глікемічним контролем високого ризику у 80% випадків відмічалось недотримання техніки ін'єкцій, що було обумовлено недостатньою самостійністю і відповідальністю підлітків (див. табл. 1).

Половина пацієнтів ( $49,5\% \pm 1,5\%$ ) використовувало голки довжиною 6–8 мм, це були переважно пацієнти з початковим рівнем навчання. Частота зміни голок складала 4,2 дня (від 1,5 до 7,8 днів). Відмічена пряма залежність з рівнем глікемічного контролю та частотою ЛД. Тому що, пере-

важна більшість ЛД виявлена у хворих з декомпенсацією вуглеводного обміну, проведений аналіз дотримання техніки ін'єкцій в залежності від ступеня компенсації ЦД1 і саме в групі хворих з високим ризиком відмічені достовірні відмінності в показниках дотримання техніки ін'єкцій (див. табл. 1)

Привертало увагу, що більшість підлітків, що пройшли повторне навчання використовувала голки для шприц-ручок довжиною 4–5 мм ( $90,1\% \pm 1,8\%$ ),  $p < 0,05$ , що зменшувало ризик введення інсуліну внутрішньо-м'язово та супроводжувалося, зазвичай, меншими коливаннями глікемії. Частота зміни голок у них складала у середньому 3,1 дня (від 1,3 до 3,8 днів).

Таблиця 1

**Частота дотримання техніки ін'єкцій в залежності від ступеня глікемічного контролю дітей, хворих на ЦД1,  $M \pm m, \%$**

Правила дотримання техніки ін'єкцій	Оптимальний ГК, n = 43	Субоптимальний ГК, n = 48	ГК з високим ризиком, n = 59
Середня частота зміни голок	$1,3 \pm 2,2$	$2,5 \pm 1,8$	$7,8 \pm 1,9^*$
Ротація та вибір місця ін'єкції %	$24,0 \pm 6,7$	$68,0 \pm 4,6^*$	$8,0 \pm 1,6$
Самостійне виконання ін'єкцій	$16,0 \pm 4,4$	$60,0 \pm 4,5^*$	$25,0 \pm 0,4$
Формування складки	$72,0 \pm 3,4^*$	$44,0 \pm 4,3^*$	$25,0 \pm 0,4$
Використання коротких голок	$58,0 \pm 1,4^*$	$46,0 \pm 4,5^*$	$18,0 \pm 1,4$

Примітка:

\* вірогідність різниці  $p < 0,05$ .

Не можна не відзначити, що УЗД місць ін'єкцій інсуліну можна використовувати як додаткову мотивацію до поліпшення техніки ін'єкцій, так як для дітей важлива візуалізація проблеми. Навчання техніці ін'єкцій має бути невід'ємною частиною безперервного процесу самоконтролю, адже змінюються пристрої, методика і сама інсулінотерапія. На рис. 5 відзначена динаміка форм ЛД — значно зменшуються ті форми ЛД, що пов'язані зі зміною місць ін'єкцій (рис. 5) та у 42% пацієнтів ЛД зникають.

Проблеми з досягненням контролю над перебігом ЦД у хворих підлітків з низьким рівнем навчання самоконтролю були пов'язані з недотриманням правил техніки ін'єкцій, а саме — ротацією місць ін'єкцій, своєчасної зміни та використання коротких голок, відсутністю навичок самостійних ін'єкцій, невмінням проводити корекції дози на гіперглікемію (див. рис. 5).

Частота заміни голок у підлітків в середньому склала 1 голка на 3 дні, хоча 25% використовували 1 голку на день на шприц ручку для інсуліну короткої дії, тоді як для введення пролонгованих інсулінів зміна голок здійснювалася 1 раз в 3 дні в 90% випадків. При використанні інсулінових шприців (BD — Demi) хворі більш стабільно тримали та уважніше вибирали складку, проводили ротацію місць ін'єкцій. Це було обумовлено тим, що то були діти 6–10 років, котрі потребували допомоги дорослих для проведення ін'єкції.

При оцінці локалізації патологічно змінених місць ін'єкцій за даними УЗД, виявилось, що найчастіше ЛД зустрічалися в параумбілікальній області — у 61% пацієнтів, у 36% в області лівого плеча, у 22% — в області лівого плеча на передній поверхні стегна, а також одночасно в параумбілікальній області та латеральної поверхні плечей і стегон — 33,3%, в області лівого плеча і в області правого плеча у 15,3%, відповідно.

Проаналізовано характер ехоструктури ЛД у дітей, хворих на ЦД1 за даними УЗД (див. рис. 7). Зміни ехогенності з чіткими гіперехогенними включеннями (сторонні включення покриття голок) і гіпоехогенним ареалом (ділянки запалення) візуалізувалися у хворих з частотою заміни голок для ін'єкцій, що перевищувала 2,5 дні.

У 55% хворих другої групи при умові дотримання правил техніки ін'єкцій відбувалася позитивна динаміка місць ЛД за 6 місяців гіпертрофічних форм як за даними клінічного огляду, за даними УЗД ремісія відзначена в 42,4% випадків. Локальні ЛД, які виявлялися пальпаторно, в 18% випадків також зменшилися в розмірах, а за даними УЗД динаміка відзначена в 7%. За даними УЗД відсутня динаміка УЗ картини у випадку м'язових та змішаних форм ЛД, так само не відзначено позитивних змін за 6 міс при ліпоатрофіях (n = 2) (див. табл. 2).

За даними УЗД діти мали глибину ін'єкційної травми при ЛГ 5-6 мм, яка че-

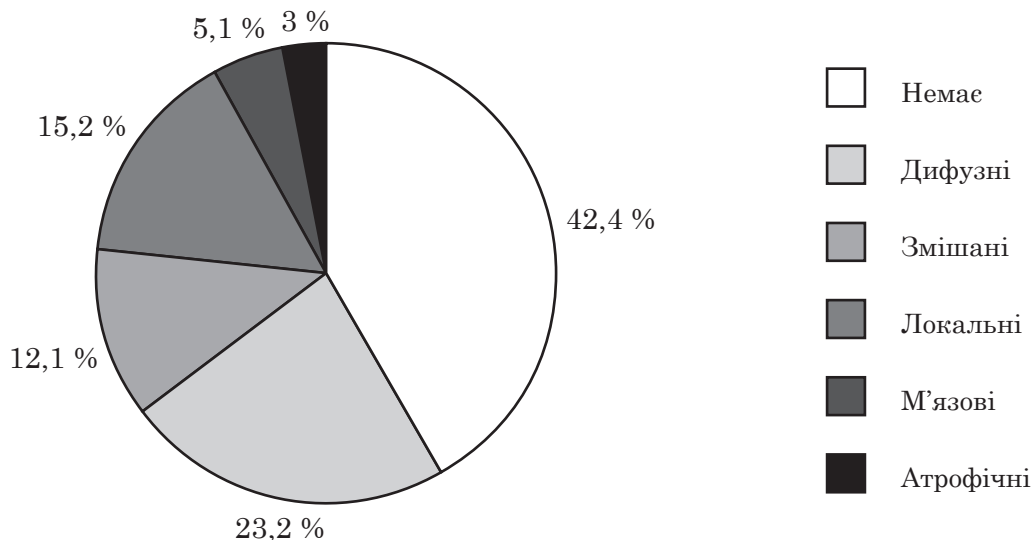


Рис. 5. Динаміка форм ЛД після повторних курсів навчання самоконтролю (%).

рез 6 місяців зменшувалася до 2—3 мм, при зміні місць ін'єкцій і місцевому лікуванні, середній діаметр підшкірних утворень склав від 1 до 3 см. При фокальних формах ЛГ діаметр ураженої ділянки був від 2 до 4,5 см. Кращий регрес фокальних ЛГ відзначався у випадку, якщо вони були

вбудовані в дифузні ураження (змішаний тип). М'язова і змішана ЛГ в 50% не виявлялись пальпаторно і не мали регресу навіть при зміні ділянки шкіри та лікуванні, як і атрофічні форми (див. табл. 2).

Виявлено взаємозв'язок між частотою зміни голок і наявністю ЛГ змішаної фор-

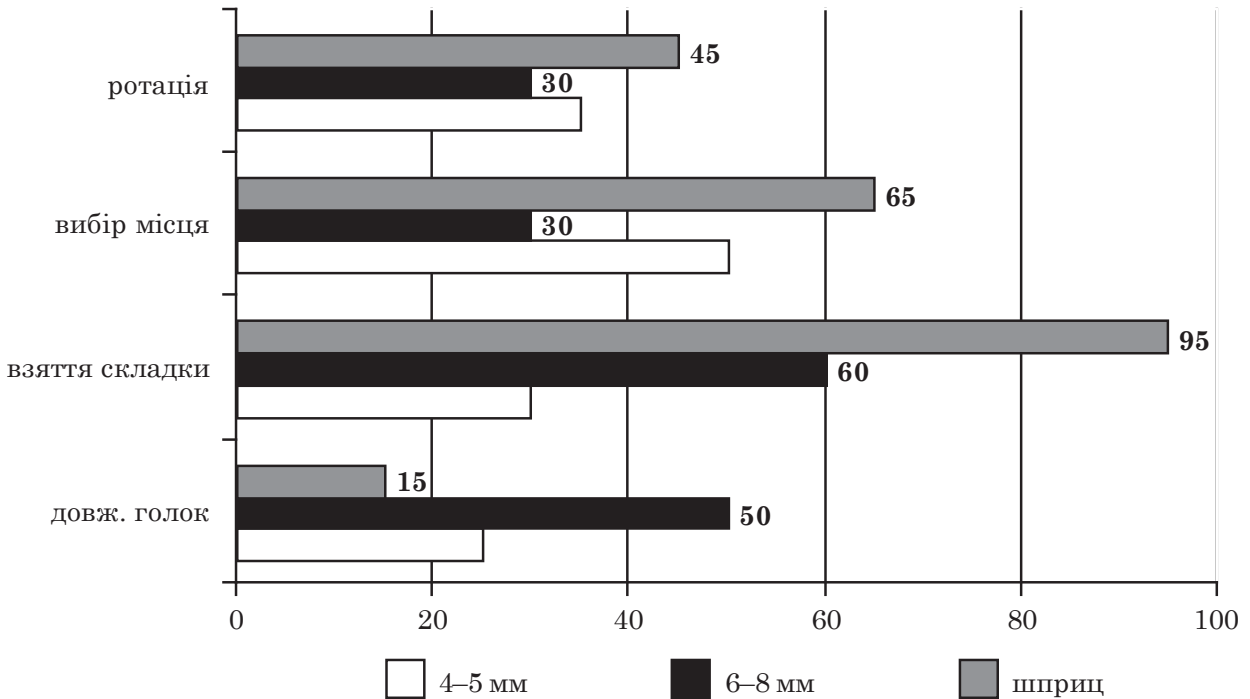


Рис. 6. Виконання техніки ін'єкції підлітками 12–16 років (%).

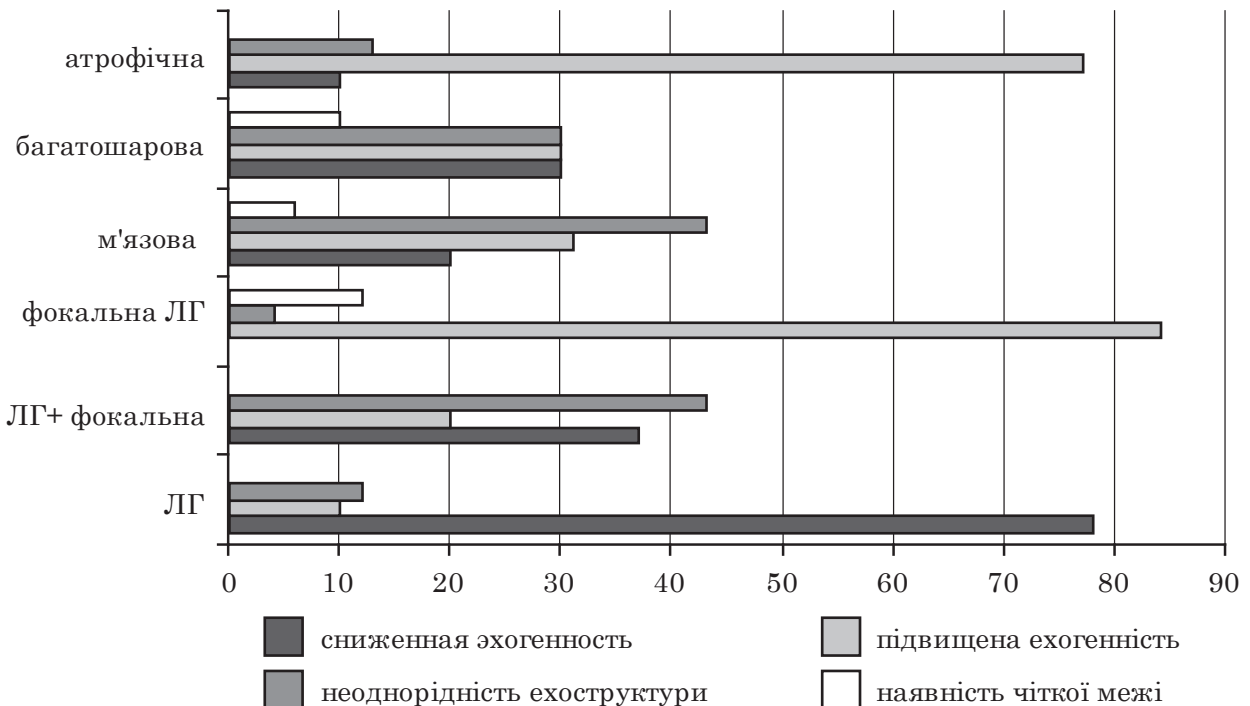


Рис. 7. Характеристика ехоструктури ЛД у дітей, хворих на ЦД1 за даними УЗД.

**Характеристика динаміки різних форм ЛД у дітей,  
хворих на ЦД, на тлі додержання техніки ін'єкцій, %**

Клінічні форми			Форми ЛД за даними УЗД		
Пальпаторні зміни місць ін'єкцій	спочатку	через 6 міс.	зміни при УЗД	спочатку	через 6 міс.
Ліпогіпертрофії (ЛГ)	70,0	43,0*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дифузна ЛГ</li> <li>• ЛГ с локальними змінами</li> <li>• змішана</li> <li>• м'язова</li> </ul>	56,1	28,3*
Ліпоатрофії	2,2	2,8	• УЗ атрофія ПКЖ	2,2	2,2

Примітка:

\*  $p < 0,05$ .

**Показники глікемії у підлітків  
в залежності від наявності ЛД, (Me)**

Показники глікемії	Пацієнти, що мали ЛД, n = 108		Пацієнти без ознак ЛД, n = 42		P
	Me	[25–75]	Me	[25–75]	
Средня глікемія, ммоль/л	9,94	[7,7–13,9]	9,12	[6,1–11,7]	0,40
SD глікемії, ммоль/л	2,8	[2,2–3,1]	1,2	[1,0–1,9]	0,001*
Мінімальна глікемія, ммоль/л	3,4	[3,0–4,3]	4,1	[3,7–4,7]	0,33
Максимальна глікемія, ммоль/л	19,4	[14,4–28,9]	15,6	[8,7–18,4]	0,1
Кількість високих екскурсій, шт.	23	[1–28]	8	[0–10]	0,05*
Кількість низьких екскурсій, шт.	16	[1–20]	2	[1–8]	0,05*
Час перебування в стані (ЧПС) глікемії (%) > 10,0 ммоль/л	56,5	[20–190]	33	[10–60]	0,05*
ЧПС глікемії (%) < 4,0 ммоль/л	30	[20–48]	8	[5–20]	0,05*
CV (коефіцієнт ВГ)	60,2	[46–65]	28	[20–41]	0,01*

Примітка:

\* вірогідність різниці  $p < 0,05$ .

ми. Ремісія відмічалась у хворих з гіпертрофічними формами ЛД, тоді як з м'язовими та атрофічними формами регресії за даними УЗД не було.

Були проаналізовані фактори, що впливають на формування ускладнень ЦД окрім рівня  $HbA_{1c}$ , глікемія натще (ГН), постпрандіальна глікемія (ПГ), варіабельність (ВГ) та час перебування в стані (ЧПС). Ці показники були оцінені в залежності від наявності ЛД.

Якщо за середніми показниками глікемії відмінностей майже не виявлялось, то за кількістю високих та низьких екскурсій, часу перебування в діапазоні цільових, низьких та високих значень глікемії, стандартним квадратичним відхиленням (standard deviation — SD), що характеризує ступінь дисперсії значень глікемії та коефіцієнтом варіабельності глікемії були виявлені достовірні відмінності (див. табл. 3).

Відповідно  $CV > 36\%$  визначалося у 62% хворих з ЛД, і лише у 28% пацієнтів без ЛД ( $p < 0,05$ ). Тобто, визначений взаємозв'язок між наявністю ЛД, та параметрами гліке-

мії у дітей та підлітків з ЦД1, що впливають на варіабельність глікемії та формування ускладнень ЦД.

## ВИСНОВКИ

1. За допомогою УЗД місць ін'єкцій інсуліну можлива рання діагностика площі ураження та форми ЛД та їх частота (72%) значно відрізняється за даними клінічного огляду (у 38% пацієнтів).
2. ЛД переважали (у 84%) серед хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя (середній рівень глікозильованого гемоглобіну —  $HbA_{1c} = 10,42\%$ ). Серед дітей з оптимальним глікемічним контролем ( $HbA_{1c} = 7,8\%$ ) у 85% ЛД були відсутні ( $p < 0,001$ ).
3. Визначений взаємозв'язок між наявністю ЛД, та параметрами глікемії у дітей та підлітків з ЦД1, що впливають на варіабельність глікемії та формування ускладнень ЦД. Висока варіабельність ( $CV > 36\%$ ) визначалося у 62% хворих з ЛД, і лише у 28% пацієнтів без ЛД ( $p < 0,05$ ).
4. Дітям, хворим на ЦД1 раз на 6 місяців необхідно проводити УЗД підшкірно-жирової клітковини місць ін'єкцій, з уточненням площі ураження та форми ЛД.
5. Для профілактики і лікування ЛД має значення форма ЛД, що виявляється за допомогою УЗД.
6. У більшій половини хворих (56%) виявляються дифузні ЛД, що обумовлені неправильною ротацією місць ін'єкцій, та легко піддаються корекції і лікуванню за умовою своєчасної діагностики та зміни місця ін'єкції.
7. Локальні (24%) або змішані форми (15%) обумовлені порушенням техніки ін'єкцій та несвоечасною заміною голок. Вони гірше піддаються лікуванню.
8. Слід додержуватися профілактичних заходів щодо формування ЛД, а саме: вибору та ротації місць ін'єкцій, використання коротких голок (4 мм), виконання техніки введення інсуліну та додержання температурного режиму.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. American Association of Diabetes Educators. *Medical Diabetes Care* 2011; 18(3): 745-749.
2. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium. *Pediatric Diabetes* 2015; 12: 89-109.
3. Rekomendacii IDF, available at: <https://xn-80aa4apj-d3a.com/1-tip/tehnika-ineksiy-insulina-rekomendatsii-idf-10318543.html>.
4. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al. *Diabetes Metab* 2010; 36(2): 3-18. doi: 10.1016/S1262-3636(10)70002-1.
5. Famulla S, Hivellmann U, Fischer A, et al. *Diabetes Care* 2016; 39(9): 1486-1492. doi: 10.2337/dc16-0610.
6. Chumak S, Budreiko O. 55th Annual Meeting of the ESPE. Abstract book, Paris, 2016: 199-200.
7. Perciun R. *Medical Ultrasonography* 2012; 14(1): 60-63.
8. Blanco M, Hernandez M, Strauss K, Amaya M. *Diabetes Metab* 2013; 39(5): 445-453. doi: 10.1016 // j.diabet, 2013.05.006.
9. Gupta J, Felner E. *Diab Technol Ther* 2011; 13(4): 451-456. doi: 10.1089/dia.2010.0204
10. Chumak SA. *Probl Endokryn Patologii'* 2017; 1: 16-32. doi: 10.21856/j-PEP.2017.1.04.
11. Lo Presti D, Ingegnosi C, Strauss K. *Pediatric Diabetes* 2012; 5. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00865.x
12. Chumak SO, Budrejko OA. *Inform. bjul.: dodatok. do «Zhurn NAMN»* 2016; 41: 143-144.
13. Pettis RJ, Ginsberg B, Hirsh L, et al. *Diab Technol Ther* 2011; 13(4): 435-442. doi: 10.1089/dia.2010.0184.
14. Polak M, Beregszaszi M, Belarbi N. *Diabetes Care* 2006; 19(12): 1434-1436. doi: 10.2337/diacare.19.12.1434.
15. Selkow NM, Pietrosimone BG. *J Athletic Train* 2011; 46(1): 50-54. doi: 10.4085/1062-6050-46.1.50.
16. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(6): 1519-1530. doi: 10.1185/03007995.2010.481203.
17. Volkova NI, et al. XXXI World congress of internal medicine. Final program 2012: 102.
18. Service FJ. *Diabetes* 2013; 62: 1398-1404. doi: 10.2337/db12-1396.
19. Chumak SA. Pjat' navykov dlja zhizni s diabetom, Kiev, 2018: 121 p.
20. Lazarev M, Mahotin A, Klimontov V. Ul'trazvukovaja charakteristika krovosnabzhenija uchastkov lipogipertrofii, inducirovannoj insulinom, u bol'nyh saharnym diabetom, *Novosibirsk*, 2019: 152 p.

**СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІАГНОСТИКУ ТА ПРОФІЛАКТИКУ  
ЛІПОДИСТРОФІЙ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ  
(огляд та власні дані)**

Чумак С. О.

*ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»,  
м. Харків, Україна  
aspera.chas@gmail.com*

В статті розглянуті сучасні можливості удосконалення діагностики, профілактики та своєчасного лікування ліподистрофій (ЛД) у хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД 1) та їх впливу на компенсацію ЦД 1 типу у дітей. Представлений огляд міжнародних досліджень, присвячених ліподистрофіям та власні результати. У 150 пацієнтів з ЦД1 у віці 1–17 років, рівнозначно розподілених рівнем компенсації, стажем ЦД та статтю визначалися ЛД візуально, пальпаторно, а також за даними УЗД підшкірно-жирової клітковини (ПЖК) 265 місць ін'єкцій інсуліну. Вивчався кровообіг в уражених ділянках ПЖК. Розраховувалися показники глікемічного контролю з урахуванням коефіцієнта варіабельності (CV) у хворих з ЛД та без них. За результатами клінічного огляду ЛД були виявлені у 38% пацієнтів, за даними УЗД ПЖК 265 місць ін'єкцій інсуліну — у 72% пацієнтів. Найчастіше (61%) ЛД зустрічались в параумбілікальній області, за формою: дифузні — 56% фокальні — 24%, змішані — 15%, в області стегон — м'язові (3%) і атрофічні (2%). ЛД переважали (у 84%) серед хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя (середній рівень глікозильованого гемоглобіну —  $HbA_{1c} = 10,42\%$ ). Серед дітей з оптимальним глікемічним контролем ( $HbA_{1c} = 7,8\%$ ) у 85% ЛД були відсутні ( $p < 0,001$ ). Відповідно висока варіабельність ( $CV > 36\%$ ) визначалося у 62% хворих з ЛД, і лише у 28% пацієнтів без ЛД ( $p < 0,05$ ). Тобто, визначений взаємозв'язок між наявністю ЛД, та параметрами глікемії у дітей та підлітків з ЦД1, що впливають на варіабельність глікемії та формування ускладнень ЦД. Для діагностики стану ПЖК в місцях ін'єкцій необхідно використання УЗД для уточнення форм ЛД 1 раз на 6 місяців. Профілактика ЛД можлива при використанні коротких голок (4 мм) і дотриманні техніки ін'єкцій.

Ключові слова: цукровий діабет, інсулінотерапія, варіабельність глікемії, ліподистрофія, УЗД.

**MODERN VIEW ON DIAGNOSTICS AND PREVENTION  
OF LIPODYSTROPHIES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**

S. O. Chumak

*SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine»,  
Kharkiv, Ukraine  
aspera.chas@gmail.co*

The article discusses the modern possibilities of improving the diagnosis, prevention and timely treatment of lipodystrophy in patients with type 1 diabetes and their effect on the compensation of type 1 diabetes in children. A review of international studies on lipodystrophy (LD) and their own results are presented. In 150 patients with type 1 diabetes at the age of 6–17 years, equally distributed by compensation level, diabetes and gender experience, LD was determined visually, by palpation, as well as by ultrasound of subcutaneous fat (TFA) 265 insulin injection sites. Blood circulation was studied in the affected areas of the pancreas. Glycemic control indices were calculated taking into account the coefficient of variability (CV) in patients with and without LD. According to the results of a clinical examination, LDs were found in 38% of patients, according to ultrasound tests of pancreatic cancer 265 insulin injection sites — in 72% of patients. Most often (61%), LDs were found in the paraumbilical region, in shape: diffuse — 56% focal — 24%, mixed — 15%, in the thigh region — muscular (3%) and atrophic (2%). LD prevailed (in 84%) among patients with high risk glycemic control (average level of glycosylated hemoglobin —  $HbA_{1c} = 10.42\%$ ). Among children with optimal glycemic control ( $HbA_{1c} = 7.8\%$ ), 85% had no lipodystrophy ( $p < 0.001$ ). Accordingly, high variability ( $CV > 36\%$ ) was determined in 62% of patients with LD, and only in 28% of patients without LD ( $p < 0.05$ ). Thus, the relationship between the presence of LD and glycemic parameters in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus, which affect the variability of glycemia and the formation of complications of diabetes, is determined.

The use of ultrasound once every 6 months is necessary to diagnose the state of subcutaneous fat at the injection sites of insulin in children with type 1 diabetes. Prevention of LD is possible by using short needles (4 mm) and following the injection technique.

Key words: diabetes mellitus, glycemic variability, lipodystrophy, ultrasound.

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ПРОФИЛАКТИКУ ЛИПОДИСТРОФИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Чумак С. А.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины»,  
г. Харьков, Украина  
aspera.chas@gmail.co

В статье рассмотрены современные возможности усовершенствования диагностики, профилактики и своевременного лечения липодистрофий (ЛД) у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) и их влияния на компенсацию СД1 у детей. Представлен обзор международных исследований, посвященных ЛД и собственные результаты. В 150 пациентов с СД1 в возрасте 6–17 лет, равномерно распределенных по уровню компенсации, стажу СД и полу, определялись ЛД визуально, пальпаторно, а также по данным УЗИ подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) 265 мест инъекций инсулина. Изучалось кровообращение в пораженных участках ПЖК. Рассчитывались показатели гликемического контроля с учетом коэффициента вариабельности (CV) у больных с ЛД и без них. По результатам клинического осмотра ЛД были обнаружены у 38% пациентов, по данным УЗИ ПЖК 265 мест инъекций инсулина — у 72% пациентов. Чаще всего (61%) ЛД встречались в параумбиликальной области, по форме: диффузные — 56% фокальные — 24%, смешанные — 15%, в области бедер — мышечные (3%) и атрофические (2%). ЛД преобладали (в 84%) среди больных с гликемическим контролем с высоким риском (средний уровень HbA1c = 10,42%). Среди детей с оптимальным гликемическим контролем (HbA1c = 7,8%) у 85% ЛД отсутствовали ( $p < 0,001$ ). Соответственно высокая вариабельность ( $CV > 36\%$ ) определялась у 62% больных с ЛД, и только у 28% пациентов без ЛД ( $p < 0,05$ ). Таким образом, определена взаимосвязь между наличием ЛД, и параметрами гликемии у детей и подростков с СД1, которые влияют на вариабельность гликемии и формирования осложнений СД. Использование УЗИ 1 раз в 6 месяцев необходимо для диагностики состояния подкожно-жировой клетчатки в местах инъекций инсулина у детей, больных СД1. Профилактика ЛД возможна при использовании коротких игл (4 мм) и соблюдении техники инъекций.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинотерапия, вариабельность гликемии, липодистрофии, УЗИ.