

На правах рукописи

ЛАЗАРЕВ МИХАИЛ МИХАЙЛОВИЧ

**ЛИПОГИПЕРТРОФИИ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ ИНСУЛИНА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ:
ДИАГНОСТИКА И РОЛЬ В КОНТРОЛЕ ГЛИКЕМИИ**

14.01.02 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2021

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной лимфологии – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор

Климонтов Вадим Валерьевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Летягин Андрей Юрьевич**

Официальные оппоненты:

Валеева Фарид Вадутовна – д.м.н., профессор ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России, кафедра эндокринологии, заведующий

Суплотова Людмила Александровна – д.м.н., профессор ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Минздрава России, кафедра терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института непрерывного профессионального развития, профессор кафедры.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «10» ноября 2021 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.071.05 на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 и на сайте <https://rmapo.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационной работы. Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных и социально значимых заболеваний, характер распространенности которого приобрел масштаб мировой эпидемии. В настоящее время, общее число больных СД на планете, по данным экспертов, достигло 463 млн. человек, к 2030 г. прогнозируется дальнейший рост до 578 миллионов [IDF Diabetes Atlas, 2019]. В Российской Федерации, по состоянию на 2019 год, зарегистрировано 4,58 миллиона больных СД, что составляет более 3% населения [Дедов И.И. и соавт., 2019].

Инсулинотерапия остается практически единственным медикаментозным методом лечения СД 1 типа и одним из основных методов лечения СД 2 типа. Развитие липодистрофий в местах инъекций инсулина является наиболее частым местным осложнением инсулинотерапии. Частота встречаемости инсулин-индуцированной липоатрофии в настоящее время значительно снизилась, что является ответом на появление генно-инженерных аналогов инсулина и улучшение качества препаратов инсулина человека, но, вместе с тем, распространенность липогипертрофии (ЛГТ) осталась высокой [Al Nayek A.A. и соавт., 2016; Strollo F. и соавт. 2016; Ji L. и соавт., 2017]. Известно, что формирование ЛГТ нарушает абсорбцию препаратов инсулина из мест введения [Famulla S. и соавт., 2016], что, в свою очередь, способствует ухудшению качества контроля гликемии [Al Nayek A.A. и соавт., 2016; Ji L. и соавт., 2017; Bertuzzi F. и соавт., 2017], повышению доз инсулина [Frid A.H. и соавт., 2016] и затрат на лечение заболевания [Blanco M. и соавт., 2013; Ji L. и соавт., 2017].

Степень разработанности темы исследования. Основной причиной формирования ЛГТ в местах инъекций считают нарушение техники введения инсулина, в частности, отсутствие должной ротации мест инъекций. Данные о роли длительности инсулинотерапии, ее режима, вида и доз инсулина в формировании ЛГТ довольно противоречивы [Kordonouri O. и соавт., 2002; Климонтов В.В. и соавт., 2018].

Предполагают, что неадекватная абсорбция инсулина из участков ЛГТ может приводить к увеличению риска эпизодов неконтролируемой гипергликемии и гипогликемии [Gradel A.K.J. и соавт., 2018] и повышению вариабельности уровня глюкозы (ВГ) [Gupta S.S. и соавт., 2018; Gentile S. и соавт., 2019]. Последняя, в свою очередь,

рассматривается как важный фактор риска гипогликемии и сердечно-сосудистых осложнений СД [Климонтов В.В. и соавт., 2016, 2018]. Непрерывный мониторинг уровня глюкозы открыл новые возможности для оценки ВГ у больных СД. Однако до настоящего времени не проведено исследований, оценивающих влияние ЛГТ на параметры гликемического контроля и ВГ с применением непрерывного мониторинга.

Морфологическая картина ЛГТ, индуцированной инсулином, мало изучена. Имеющиеся в литературе единичные сообщения на эту тему включают описания отдельных клинических случаев [Wallymahmed M.E. и соавт., 2004; Fujikura J. и соавт., 2005], что не позволяет судить о том, характеризуются ли участки ЛГТ в местах инъекций инсулина однотипными перестройками жировой ткани.

В настоящее время наличие ЛГТ в местах инъекций инсулина диагностируется при помощи визуального осмотра и пальпации. Эффективность данного подхода в значительной степени зависит от опыта специалиста, проводящего исследование, системности и методики пальпации [Gentile S. и соавт., 2019]. В последние годы для диагностики ЛГТ, индуцированной инсулином, предложено применять ультразвуковое исследование (УЗИ) [Volkova N. и соавт., 2015; Abu Ghazaleh H. и соавт., 2018]. Данный способ диагностики, в сравнении с визуальным осмотром и пальпацией, обладает большей чувствительностью, объективностью и воспроизводимостью результатов. Распространенность ЛГТ, верифицированной по данным УЗИ, составляет, по разным оценкам, от 48,8% до 83,6%, что превышает распространенность осложнения по данным пальпации [Volkova N. и соавт., 2015; Gentile S. и соавт., 2016; Abu Ghazaleh H. и соавт., 2018; Kareluto J.E. и соавт., 2018; Волкова Н.И. и соавт., 2019].

В проведенных до нашего исследования работах для оценки изменений в местах инъекций инсулина применялось лишь УЗИ в В-режиме. Возможности других технологий ультразвуковой диагностики, таких как компрессионная эластография (КЭГ), 3D-сканирование в режиме энергетического доплеровского картирования (3D-ЭДК), не тестировались. Между тем, применение этих технологий позволяет дать детальную характеристику упруго-эластических свойств мягкотканых образований и оценить параметры их кровоснабжения [Duan J. и соавт., 2016; Liu T. и соавт., 2018]. Практически не разработан подход к количественной ультразвуковой характеристике изменений подкожной

клетчатки (ПЖК) в зонах ЛГТ. Разработка такого подхода представляется важной для мониторинга изменений в местах инъекций.

Указанные положения явились предпосылками для постановки цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования: оптимизировать подходы к диагностике липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом и определить влияние данного осложнения на качество гликемического контроля.

Задачи исследования:

1. Определить факторы риска пальпируемой липогипертрофии в местах введения инсулина у больных сахарным диабетом.

2. Дать морфологическое описание липогипертрофии, индуцированной инсулином.

3. Определить ультразвуковые характеристики липогипертрофии в местах введения инсулина при сканировании в В-режиме, режиме компрессионной эластографии и трехмерного статического энергетического доплеровского картирования.

4. Сопоставить количественные характеристики липогипертрофии в местах инъекций инсулина с особенностями течения сахарного диабета, качеством гликемического контроля и параметрами вариабельности гликемии.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования являлись больные СД 1 и 2 типа, получающие инсулинотерапию. Предмет исследования: индуцированная инсулином ЛГТ, ее факторы риска, морфология, количественные ультразвуковые параметры, влияние на дозы инсулина, суточную динамику уровня глюкозы и ВГ.

Научная новизна. Сформулирована научная идея идентификации клинических, морфологических и ультразвуковых характеристик липогипертрофии, развившейся в месте инъекции инсулина, в диагностике и оценке качества гликемического контроля у больных СД. В работе впервые дана комплексная характеристика липогипертрофии в местах введения инсулина у больных СД 1 и 2 типа с учетом количественных ультразвуковых параметров и определено влияние данного осложнения на суточную динамику гликемии. Показано, что наличие пальпаторно определяемых участков липогипертрофии в местах инъекций ассоциировано с более высокой суточной дозой инсулина короткого/ультракороткого действия. Установлено, что объем верифицированных с помощью УЗИ участков липогипертрофии

положительно коррелирует с дозой инсулина короткого/ультракороткого действия, параметрами variability гликемии (стандартным отклонением, средней амплитудой колебаний гликемии, индексом лабильности, индексом риска гипогликемии) и временем в диапазоне гипогликемии в дневные часы, определенными по данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы.

Впервые проведено серийное морфологическое исследование участков липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных СД. Выявлено, что наиболее типичным признаком липогипертрофии является гипертрофия и гетерогенность размера адипоцитов, у части пациентов эти изменения сочетаются с воспалительной инфильтрацией (преимущественно лимфоцитарной) и фиброзом подкожной жировой клетчатки.

Разработан протокол комплексного УЗИ мест инъекций инсулина у больных СД, включающий мультипараметрическое исследование в В-режиме, режимах компрессионной эластографии и трехмерного статического энергетического доплеровского картирования. Данный протокол позволяет верифицировать участки индуцированной инсулином липогипертрофии в подкожной жировой клетчатке (включая непальпируемые образования), оценить их упруго-эластические свойства и параметры кровоснабжения. Предложен набор визуализационных маркеров для количественной ультразвуковой оценки участков липогипертрофии, включающий суммарный объем, индекс жесткости Strain Ratio, индекс васкуляризации, индекс потока, индекс перфузии.

Выделено 4 варианта липогипертрофии, на основе различий по экзогенности и характеру контура в В-режиме. Проведен качественный анализ жесткости участков липогипертрофии при помощи компрессионной эластографии в режиме реального времени, выявлена перестройка подкожной жировой клетчатки в участках липогипертрофии с наличием эластичного компонента различной жесткости. Проведено сопоставление указанных характеристик с наиболее распространенными скоринговыми системами, служащими для систематизации получаемых изображений и стратификации рисков. Проведен автоматический расчет индексов объемного кровотока в пределах реконструированных контуров липогипертрофии в сопоставлении с аналогичными индексами неизменной жировой клетчатки. Выявлено резкое снижение показателей индексов кровотока в участках липогипертрофии. Показано, что снижение кровоснабжения

в участках липогипертрофии наиболее выражено у больных на базис-болюсной инсулинотерапии. Установлены отрицательные связи индексов кровоснабжения липогипертрофии со временем в целевом диапазоне и суточными параметрами вариабельности гликемии.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы состоит в идентификации клинических, морфологических и ультразвуковых характеристик ЛГТ, индуцированной инсулином, у больных СД. Определен ультразвуковой паттерн ЛГТ в местах инъекций инсулина на основе комбинации данных, полученных в В-режиме, режимах компрессионной эластографии трехмерного статического энергетического доплеровского картирования. Выделены морфологические и ультразвуковые варианты ЛГТ. Проведена оценка роли длительности и режима инсулинотерапии, вида и доз инсулина, техники инъекций, в возникновении индуцируемой инсулином ЛГТ. Определена значимость ЛГТ как фактора, влияющего на качество гликемического контроля и вариабельность гликемии у пациентов с СД.

Практическая значимость работы состоит в усовершенствовании подходов к диагностике и профилактике ЛГТ, индуцированной инсулином. Показана высокая распространенность ЛГТ в местах инъекций инсулина у госпитализированных пациентов с СД. Идентифицированы и ранжированы факторы риска формирования зон ЛГТ в местах введения инсулина с учетом особенностей течения заболевания, характеристик инсулинотерапии, техники инъекций инсулина. Определена диагностическая информативность мультипараметрического УЗИ в оценке мест инъекций инсулина у больных СД. Показано, что УЗИ обладает большей чувствительностью в сравнении с визуальным осмотром и методической пальпацией в диагностике ЛГТ. Определены показания к проведению УЗИ мест инъекций инсулина. Разработан алгоритм поэтапного мультипараметрического УЗИ участков ЛГТ с количественной оценкой параметров.

Методология и методы исследования. Работа выполнена как одномоментное (поперечное) исследование. Включено 124 пациента с СД, получающих инсулин не менее трех месяцев. Всем пациентам проведено детальное клиничко-лабораторное исследование в условиях эндокринологического отделения научно-исследовательской клиники, включавшее оценку качества гликемического контроля, скрининг/мониторинг осложнений СД, пальпаторное и ультразвуковое

исследование зон инъекций инсулина. У части обследованных выполнен непрерывный мониторинг уровня глюкозы с оценкой времени в диапазонах и параметров variability, анкетирование для оценки техники инъекций инсулина, морфологическое исследование участков ЛГТ. На завершающем этапе исследования оценивались взаимосвязи между клиническими характеристиками, параметрами гликемического контроля и ультразвуковыми параметрами ЛГТ с использованием рангового корреляционного анализа, многофакторного регрессионного анализа, многофакторного логистического анализа, дискриминантного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Липогипертрофия в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом связана с длительностью инсулинотерапии, более высокой суточной дозой инсулина короткого/ультракороткого действия и нарушениями техники инъекций. Установлено, что морфологической основой данного осложнения является гипертрофия адипоцитов, в ряде случаев сопровождаемая лимфоцитарной инфильтрацией и/или фиброзом подкожной жировой клетчатки, что в целом подтверждает нарушение абсорбции инсулина из места инъекции и может служить основанием для повышения доз инсулина.

2. Доказано, что включение в диагностическую схему мультипараметрического ультразвукового исследования с количественной оценкой параметров, включающее в себя исследование в В-режиме, компрессионной эластографии и энергетического доплеровского картирования в 3D-режиме, позволяет выявлять пальпируемые и даже непальпируемые участки липогипертрофии в местах инъекций инсулина, оценивать их суммарный объем, упруго-эластические свойства и параметры кровоснабжения, что способствует качественному контролю гликемии.

3. Установлено, что эффективность лечения больных сахарным диабетом находится в прямой зависимости от количественных ультразвуковых характеристик липогипертрофии, индуцированной инсулином (суммарный объем, параметры кровоснабжения), взаимосвязаны с режимом инсулинотерапии, дозой инсулина короткого/ультракороткого действия, временем в целевом диапазоне уровня глюкозы и variability гликемии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. В работе использованы современные методы исследования: непрерывный мониторинг уровня глюкозы (НМГ) с

оценкой параметров ВГ, УЗИ в В-режиме, режиме КЭГ и 3D-ЭДК, световая, электронная микроскопия. Достоверность и обоснованность результатов исследования определяется достаточным объемом выборки (124 пациента), соответствием дизайна диссертационной работы поставленным целям и задачам, системностью диагностических процедур и применением современных методов статистического анализа информации.

Проведение клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИКЭЛ (протокол №115 от 24.12.2015 г.).

Апробация результатов диссертационного исследования состоялась на заседании научно-методического совета НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН 29.04.2021 г. (протокол №3 от 29.04.2021 г.)

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 54-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (Берлин, 2018), VIII (XXV) Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, 2018), VIII (XXVI) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019), III и IV Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2019, 2021), международном симпозиуме “Systems Biology and Biomedicine-2018” (Новосибирск, 2018), областной школе врачей лучевой диагностики (Новосибирск, 2019), XIX ежегодной международной конференции «Алматинская школа эндокринолога» (Алматы, 2020), конгрессе эндокринологов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2020).

Внедрение результатов исследования. Разработан алгоритм диагностики индуцированных инсулином липодистрофий у больных сахарным диабетом с помощью ультразвукового и морфологического исследования. Данные исследования внедрены в учебный процесс на кафедре внутренних болезней Института медицины и психологии В. Зельмана ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. Полученные результаты используются в работе эндокринологического отделения и отделения ультразвуковой диагностики клиники НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки и области исследования п. № 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции».

Личный вклад автора. Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, сформулирована проблема, требующая разрешения и обоснована степень её разработанности. На основании полученных данных, автор разработал дизайн исследования, сформулировал цель и задачи исследования, определил методологию проведения исследования. Лично автором осуществлен отбор и клиническое обследование пациентов, выполнены УЗИ, биопсия подкожной клетчатки, статистический анализ полученных данных. Соискатель сформулировал положения, выносимые на защиту, выводы, подготовил материалы для публикации полученных результатов.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, дизайна исследования, клинической характеристики обследованных больных, методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 182 страницах, содержит 28 таблиц, 37 рисунков. Список литературы включает 187 источников (38 отечественных и 149 иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Критерии включения: наличие информированного согласия на участие в исследовании; мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше; диагноз СД 1 и 2 типа, установленный по критериям ВОЗ (1999); инсулинотерапия на протяжении последних 3-х месяцев или более на момент включения в исследование.

Критерии не включения: другие специфические типы СД; терапия какими-либо иными препаратами для подкожного введения; наследственные липодистрофии; беременность; терминальная стадия хронической болезни почек, лечение программным гемодиализом, трансплантация почки в анамнезе; злокачественные новообразования; диффузные болезни соединительной ткани; системный амилоидоз.

Дизайн исследования: одномоментное (поперечное) одноцентровое исследование (рис. 1).



Характеристика обследованных пациентов. В исследование включено 124 пациента, 42 мужчин и 82 женщины, в возрасте от 18 до 83 лет (медиана 60 лет); 47 пациентов с СД 1 типа и 77 пациентов с СД 2 типа. Индекс массы тела варьировал от 19,0 до 47,5 кг/м² (медиана – 30,4 кг/м²), 22 человека имели избыточную массу тела, 64 - ожирение. Длительность СД составила от 3-х месяцев до 52-х лет (медиана – 16 лет), длительность инсулинотерапии - от 3-х месяцев до 46 лет (медиана – 10 лет). Большинство обследованных имели нецелевые показатели гликемии, гликированного гемоглобина (HbA1c). Медиана HbA1c составил 8,8%.

Все больные с СД 1 типа получали базис-болюсную инсулинотерапию, 40 человек – в режиме множественных инъекций инсулина, 7 – в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина. Среди получающих инсулин в режиме множественных инъекций 37 и 36 человек соответственно вводили генно-инженерные аналоги инсулина человека пролонгированного и ультракороткого действия, значительно реже применялся NPH-инсулин и инсулин человека короткого действия. Пациенты, находившиеся на помповой инсулинотерапии, применяли инсулин аспарт (n=5) или глулизин (n=2).

Среди больных СД 2 типа 16 больных получали базальный инсулин, 12 – комбинированные препараты инсулина, остальные 49 – базис-болюсную инсулинотерапию. В группе пациентов на базальном инсулине 6 человек получали NPH-инсулин, 10 – пролонгированные аналоги инсулина (гларгин 100 ЕД/мл или детемир). Среди пациентов, получавших готовые смеси инсулина, 6 человек принимали инсулины человека короткого действия и NPH-инсулин в соотношении 30/70 и 6 человек – комбинацию инсулинов аспарт и NPH. В группе базис-болюсной инсулинотерапии базальный инсулин был представлен NPH-инсулином (n=15) или пролонгированными аналогами инсулина (гларгин 100 ЕД/мл, детемир, деглудек, n=33). «Прандиальные» инсулины включали инсулин человека короткого действия (n=24) или ультракороткие аналоги инсулина (n=24). Инсулинотерапия в группе пациентов с СД 2 типа сочеталась с метформином (n=47), препаратами сульфонилмочевины (n=11), ингибиторами дипептидипептидазы-4 (n=2), ингибиторами глюкозо-натриевого котранспортера-2 (n=6).

Методы исследования. Обследование участников исследования проводилось в условиях эндокринологического отделения клиники НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, в рамках оказания высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи по

профилю «Эндокринология». Объем общеклинических исследований соответствовал актуальной версии «Алгоритмов оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2015, 2017, 2019 гг.).

Специальные методы исследования. С помощью разработанного в НИИКЭЛ– филиал ИЦиГ СО РАН опросника (Климонтов В.В., Булумбаева Д.М., 2016 г.) собирались данные о наиболее часто используемых местах инъекций, глубине и болезненности инъекций, частоте смены мест введения инсулина, длине и частоте смены игл, инъекциях инсулина в места уплотнений и других аспектах техники инъекций.

Визуальный осмотр и пальпация зон введения инсулина проводилась при помощи стандартизированной методики. Проводилось системное, последовательное обследование всех областей, применяемых для инъекций инсулина.

УЗИ областей инъекций инсулина проводилось по унифицированному протоколу, включавшему исследование в В-режиме, КЭГ и 3D-ЭДК. Применялся ультразвуковой сканер “*Voluson E8 Expert BT-12*” (*GE Healthcare*, США), линейный датчик *11L-D “Linear Array Probe”* с частотой сканирования 4–10 МГц для виртуального конвексного сканирования поверхностно расположенных структур. Протокол исследования включал определение наличия участков ЛГТ, глубины их залегания, размеров и акустических характеристик – эхогенности, однородности, контуров. Количественная ультразвуковая оценка включала определение суммарного объема ЛГТ, индекс жесткости *Strain Ratio*, индекса васкуляризации (VI), индекса потока (FI), индекса перфузии (VFI).

Анализ вариабельности гликемии (ВГ). У всех больных, участвовавших в исследовании, были определены 4 параметра ВГ: средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), индекс лабильности (LI); индекс риска гипергликемии (HBGI), индекс риска гипогликемии (LBGI). Параметры ВГ рассчитывали с помощью калькулятора *EasyGV v. 9.0* (Hill N. et al., 2011) по данным ежедневного 6-кратного исследования уровня глюкозы в капиллярной крови (3 значения натощак и 3 значения через 2 часа после еды) в течение трех первых дней пребывания в клинике.

У части обследованных больных (n=37) проведен углубленный анализ ВГ и анализ времени в целевом диапазоне, диапазоне гипергликемии, диапазоне гипогликемии, по данным НМГ. При этом вычислялись следующие параметры ВГ: стандартное отклонение,

коэффициент вариации, MAGE, LI, HBGI, LBGI, 2-х часовой индекс длительной гипергликемии (CONGA-2), скорость изменения гликемии.

Образцы ПЖК из верифицированных по данным мультипараметрического УЗИ участков ЛГТ (n=16), полученных с помощью трепан-биопсии, исследовали в световом и электронном микроскопе.

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc, 2011, США). Данные исследований проверяли на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Применены методы непараметрической статистики. Различия между группами по количественным признакам оценивали, применяя критерии Манна-Уитни (для двух групп) и ANOVA Краскела-Уоллиса (для трех групп), по качественным признакам – с помощью критерия χ^2 . Статистическую взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, многофакторного пошагового регрессионного анализа, многофакторного логистического анализа, дискриминантного анализа. Для выявления факторов риска ЛГТ были построены ROC-кривые с помощью статистической программы SPSS Statistics 1.0.0.1327 (IMB, США). Для каждого фактора рассчитывали значения «отрезных точек», чувствительности (Se) и специфичности (Sp), площади под кривой (AUC), 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Для факторов риска ЛГТ проведен расчет отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Критический уровень значимости различий при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты диссертационного исследования

Клиническая и морфологическая характеристика зон ЛГТ в местах инъекций инсулина. С помощью визуального осмотра и методической пальпации участки ЛГТ выявлены у 84-х (67,7%) больных. Распространенность пальпаторно выявляемых ЛГТ составила 74,4% (n=35) при СД 1 типа и 63,6% (n=49) – при СД 2 типа. Единичные участки уплотнения (1-2) были выявлены у 68 пациентов (87,1%), от трех до шести участков - у 16 (12,9%). Наиболее часто (56%) участки ЛГТ были локализованы в области передней брюшной стенки. Липоатрофии не обнаружены ни в одном случае.

Пациенты с пальпаторно определяемыми участками ЛГТ отличались от больных с визуально неизменными местами инъекций инсулина достоверно большей длительностью СД (p=0,02),

инсулинотерапии ($p=0,001$), большей суточной дозой инсулина (в среднем на 11 ЕД, или 0,1 ЕД/кг, $p=0,01$).

При раздельном анализе по типу СД достоверные различия по длительности заболевания и инсулинотерапии выявлены у пациентов с СД 1 типа ($p=0,02$ в обоих случаях). В группе больных СД 2 типа прослеживалась тенденция к большей длительности инсулинотерапии в подгруппе пациентов с ЛГТ ($p=0,06$). В подгруппе пациентов с длительностью СД менее 5 лет участки ЛГТ выявлены при физикальном исследовании у 18 человек (46%). Наименьшая длительность инсулинотерапии при наличии ЛГТ составила 3 месяца.

При анализе распространенности пальпируемой ЛГТ в зависимости от вида инсулина получены достоверные различия между больными, получавшими короткодействующие аналоги инсулина, и пациентами на короткодействующих инсулинах человека (80% и 52% соответственно, $\chi^2=0,004$). Наиболее часто участки ЛГТ выявлены у пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии (73%), включая и больных на постоянной подкожной инфузии инсулина (75%). Несколько реже наблюдали ЛГТ в местах инъекций у больных, получающих только базальный инсулин и фиксированные смеси инсулинов (56% и 42%, соответственно). Не выявлено связи между наличием ЛГТ и уровнем антител к инсулину.

В модели многофакторного дискриминантного анализа доза короткодействующего инсулина была наиболее значимым предиктором наличия пальпаторно определяемых ЛГТ (параметры модели: $p=0,04$, точность распознавания 73,6%).

При анализе техники инъекций инсулина ($n=82$) наиболее частыми нарушениями оказались: повторное, нередко многократное, использование игл или более редкая (по сравнению с инструкцией) замена инфузионных наборов ($n=69$, 84%), отсутствие смены мест инъекций ($n=51$, 62%), введение инсулина в области ЛГТ ($n=48$, 59%).

С помощью анализа ROC-кривых установлено, вероятность наличия ЛГТ повышала длительность инсулинотерапии ≥ 9 лет ($Se=0,622$; $Sp=0,625$; $AUC=0,680$; $p=0,001$), суточная доза инсулина ≥ 49 ЕД ($Se=0,607$; $Sp=0,625$; $AUC=0,639$; $p=0,01$), суточная доза инсулина короткого/ультракороткого действия $>24,5$ ЕД, или $\geq 0,36$ ЕД/кг ($Se=0,662$; $Sp=0,676$; $AUC=0,667$; $p=0,01$).

На следующем этапе были рассчитаны значения отношения шансов (ОШ) для факторов риска ЛГТ. Наибольшие значения показали: отсутствие ротации мест инъекций инсулина (ОШ=40; $p<0,000001$),

суточная доза инсулина короткого/ультракороткого действия $\geq 24,5$ ЕД (ОШ=4,59; $p=0,001$) или $\geq 0,36$ ЕД/кг (ОШ=2,51; $p=0,03$), базис-болюсный режим инсулинотерапии (ОШ=2,69; $p=0,03$), общая суточная доза инсулина ≥ 49 ЕД (ОШ=2,58; $p=0,02$), длительность инсулинотерапии ≥ 9 лет (ОШ=2,57; $p=0,02$), длительность СД $\geq 15,5$ лет (ОШ=2,21; $p=0,04$).

В многофакторном логистическом анализе наиболее значимыми независимыми факторами риска ЛГТ являлись: отсутствие ротаций мест инъекций инсулина (ОШ=9,95; доверительный интервал (ДИ) 3,46 - 28,62; $p < 0,000001$) и базис-болюсный режим инсулинотерапии (ОШ=3,38; ДИ 1,12 - 10,24; $p=0,03$).

Патоморфологическое исследование участков ЛГТ, находившихся на передней брюшной стенке, проведено у 16 больных СД, в том числе у 9 пациентов с СД 1 типа и 7 больных СД 2 типа, получавших инсулин. Морфологической находкой при светооптическом исследовании являлась гипертрофия и гетерогенность размеров адипоцитов, у семи обследованных больных обнаружены участки грубоволокнистого фиброза, у пяти выявлены склерозированные сосуды с утолщенными стенками, у шести - воспалительная инфильтрация из лимфоцитов и макрофагов, в двух случаях с примесью нейтрофилов. При электронно-микроскопическом исследовании участков фиброза прослеживались пучки коллагеновых волокон, фибробласты, отмечалась гиперплазия эндотелия кровеносных сосудов с признаками активации трансэндотелиального транспорта. Отмечен полиморфизм адипоцитов, заключающийся в наличии клеток, как нормального размера, так и гипертрофированных.

Эхографическая характеристика зон ЛГТ. При УЗИ зон инъекций участки ЛГТ выявлены у 107 пациентов, что составило 86,3% от общего числа обследованных. Таким образом, наличие ЛГТ было обнаружено по данным УЗИ у 23 пациентов, у которых данное осложнение не было выявлено при пальпации. Доля пациентов с большим количеством участков также оказалась выше: от трех до шести участков ЛГТ было выявлено у 22,6% ($n=28$) пациентов.

Зоны ЛГТ визуализировались в виде участков повышенной эхогенности относительно окружающей ПЖК. Степень повышения эхогенности варьировала в широких пределах. Контуры зон ЛГТ были достаточно переменны. Как правило, имела место неправильная форма образования, ориентация была в подавляющем большинстве случаев горизонтальная.

Различия в эхоструктуре участков ЛГТ позволили выделить 4 варианта ультразвуковой картины: 1) участки повышенной эхогенности (сопоставимые с гиперэхогенными перегородками между жировыми дольками, глубокой фасцией, нижерасположенными мышцами) с четко отграниченным контуром (25% всех выявленных случаев ЛГТ); 2) участки повышенной эхогенности с нечетким контуром (43%); 3) участки умеренно повышенной эхогенности с четким контуром (21%); 4) участки умеренно повышенной эхогенности с нечетким контуром (11%).

При исследовании в режиме КЭГ картирование ЛГТ происходило преимущественно синим цветом с наличием включений зеленых оттенков. Каких-либо включений красных оттенков не выявлено. Отмечено полное совпадение участков, предварительно выявленных в В-режиме, с измененными участками, обнаруженными в режиме цветного кодирования. При этом КЭГ позволяла более надежно верифицировать участки ЛГТ с умеренно повышенной эхогенностью. Для ЛГТ, отнесенных к 3-й и 4-й группам, было характерно неоднородное окрашивание, с наличием более «мягких» зеленых оттенков в 4-й группе (рис. 2).

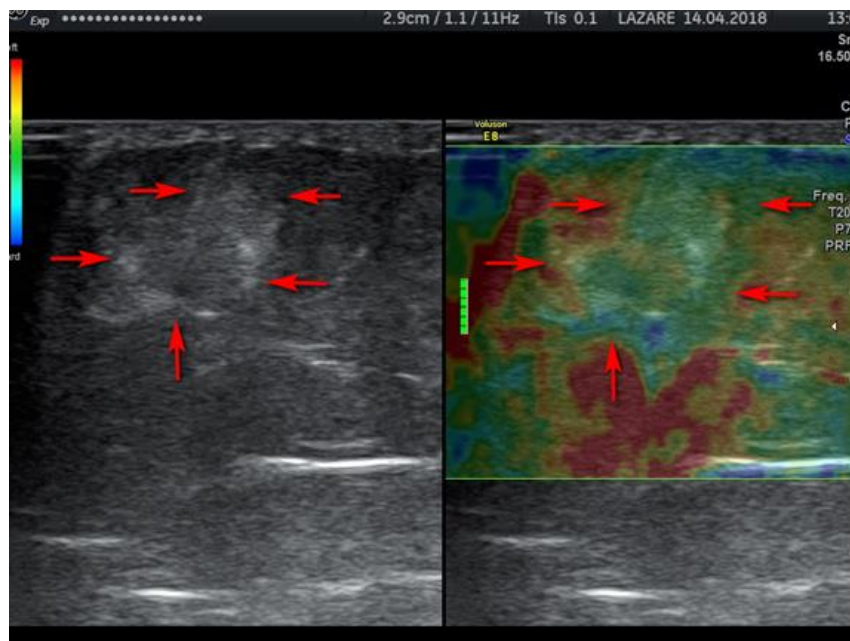


Рис. 2. Гетерогенный участок ЛГТ умеренно повышенной эхогенности с нечетким контуром в подкожной клетчатке передней брюшной стенки. Слева – сканирование в В-режиме, справа – сканирование в режиме КЭГ. Оттенками синего окрашены участки повышенной жесткости (выделение стрелками).

При расчете индекса жесткости Strain Ratio отмечено повышение жесткости участков ЛГТ в сравнении с окружающей неизменной

подкожной жировой клетчаткой. Разброс значений показателя варьировал в широком диапазоне: от 1,17 до 4,38, медиана составила 1,69.

Исследование васкуляризации в режиме 3D-ЭДК продемонстрировало значительное снижение кровоснабжения в участках ЛГТ (рис. 3). При аппаратном количественном измерении индексов кровоснабжения выявлено достоверное снижение значений VI, FI и VFI при сравнении с аналогичными значениями в неизменной подкожной жировой клетчатке. Медиана индекса VI, позволяющего судить о количестве или плотности сосудов в указанном объеме, оказалась меньше в 9,8 раза (0,143 и 1,398, $p=0,0002$). Значения индекса FI, позволяющего судить о скорости кровотока, были достоверно меньше аналогичного показателя в окружающей клетчатке (12,9 и 16,1 соответственно, $p=0,001$). Медиана индекса VFI, характеризующего васкуляризацию и интенсивность потока, в областях ЛГТ была снижена в 11 раз (0,022 и 0,241, $p=0,0003$).

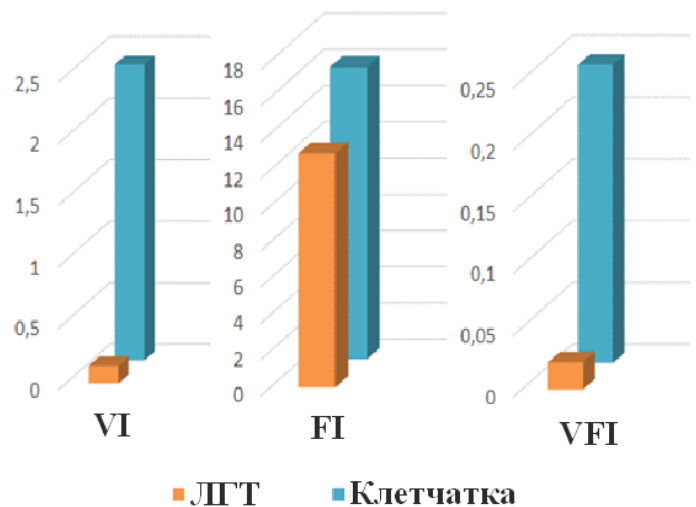
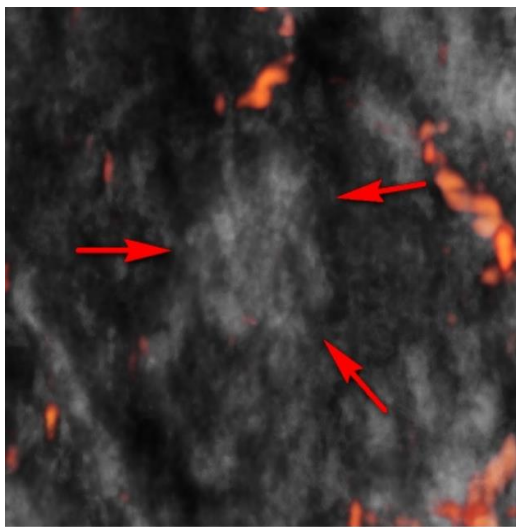


Рис. 3. Исследование васкуляризации участков ЛГТ в режиме 3D-ЭДК. Слева - статическая объемная реконструкция участка ЛГТ в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки в зоне инъекций инсулина в режиме 3D-ЭДК. Справа – значения индексов кровоснабжения в участках ЛГТ и в окружающей неизменной подкожной жировой клетчатке.

Взаимосвязь ультразвуковых характеристик ЛГТ с особенностями течения СД, качеством гликемического контроля и параметрами ВГ. Суммарный объем участков ЛГТ был в 1,9 раза больше у пациентов с пальпируемыми образованиями в сравнении с пациентами, не имеющими ЛГТ по данным пальпации (202, 104-468 мм³ и 104, 0-159 мм³ соответственно, $p=0,02$). При корреляционном анализе обнаружена статистически значимая взаимосвязь между

числом участков ЛГТ у одного пациента и длительностью инсулинотерапии ($r=0,29$, $p=0,001$). Изменения в подкожной жировой клетчатке в зонах инъекций фиксировались с помощью УЗИ даже при небольшой длительности инсулинотерапии. Среди обследованных с длительностью инсулинотерапии до 5 лет, ЛГТ зафиксированы с помощью УЗИ в 39 случаях (90,7%), а с помощью пальпации – в 21 (48,8%), при длительности инсулинотерапии более 5 лет - в 68 случаях (84%) по данным УЗИ и в 63 (77,8%) – по данным пальпации. Выявлена прямая корреляция между объемом образований и суточной дозой короткого/ультракороткого инсулина ($r=0,35$, $p<0,001$). Объем ЛГТ показал слабую положительную корреляцию с уровнем HbA1c ($r=0,23$, $p=0,01$). При анализе связи с параметрами ВГ, рассчитанными по данным дискретных измерений уровня глюкозы, выявлены прямые связи с индексами MAGE ($r=0,4$, $p<0,0001$), LI ($r=0,37$, $p=0,00002$) и HBGI ($r=0,4$, $p<0,0001$).

В моделях многофакторного пошагового регрессионного анализа, включавших в качестве независимых переменных объем участков ЛГТ, длительность инсулинотерапии, уровень HbA1c, дозу базального и прандиального инсулина, а в качестве зависимых – индексы ВГ, объем ЛГТ оказался предиктором величины MAGE, наряду с суточной дозой базального инсулина ($\beta=0,476$ и $\beta=-0,37$ соответственно, $R^2=0,23$, $p=0,02$). Объем ЛГТ являлся также значимым предиктором индекса LI, независимо от других факторов, включенных в модель ($\beta=0,462$ соответственно, $R^2=0,19$, $p=0,04$).

Для детальной оценки связей ультразвуковых характеристик ЛГТ с различными метриками гликемического контроля у 37 обследованных больных (включая 17 пациентов с СД 1 типа и 20 – с СД 2 типа) был проведен непрерывный мониторинг глюкозы с анализом времени в диапазонах и математическим анализом ВГ. Выявлена положительная связь со временем в диапазоне гипогликемии в дневные часы ($r=0,4$, $p=0,01$), в ночные часы и сутки связь не была статистически значима. Со временем в целевом диапазоне и временем в диапазоне выше гипергликемии объем ЛГТ не коррелировал. Вместе с тем, при анализе связей с параметрами ВГ выявлена положительная корреляция суммарного объема со среднесуточными индексами MAGE ($r=0,37$, $p=0,02$), LI ($r=0,33$, $p=0,046$), LBGI ($r=0,35$, $p=0,04$), а также с показателями SD, MAGE, LI и LBGI в дневные часы ($r=0,33$, $r=0,37$, $r=0,34$, $r=0,33$ соответственно, все $p<0,05$).

Не выявлено различий между группами пациентов с разными ультразвуковыми вариантами ЛГТ по уровню HbA1c (ANOVA Краскела – Уоллиса: $p=0,6$), гликемии натощак ($p=0,56$), индексам LI ($p=0,19$) и HbGI ($p=0,17$), при этом выявлены достоверные различия по уровню постпрандиальной гликемии ($p=0,04$), MAGE ($p=0,03$) и LBGI ($p=0,04$). В модели дискриминантного анализа, включавшей в качестве независимых детерминант индекс массы тела, длительность инсулинотерапии, дозы базального и прандиального инсулина, уровень HbA1c и параметры ВГ, рассчитанные по данным дискретных измерений глюкозы, а в качестве зависимой – тип ЛГТ с высокой или умеренно повышенной экзогенностью (объединенные 1-2-й и 3-4-й варианты), подтверждена ассоциация индекса MAGE с экзогенностью ЛГТ ($p=0,04$, параметры модели: $p=0,04$, точность распознавания: 73,8%).

При анализе корреляционных связей индексов объемного кровотока с другими ультразвуковыми, клиническими и лабораторными данными обнаружена отрицательная корреляция индекса FI с объемом ЛГТ ($r=-0,33$, $p=0,0008$). Пациенты с фиброзом ПЖК в зоне ЛГТ продемонстрировали наиболее резкое снижение индексов VI и VFI (0,03, 0,02-0,14 и 0,005, 0,004-0,02; у пациентов без фиброза – 0,18, 0,01-0,36 и 0,03, 0,002-0,06 соответственно; различия статистически незначимы, очевидно, из-за малого числа наблюдений, $p \geq 0,17$).

Наименьшие значения индексов VI и VFI обнаружены у пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии, получающих инсулин в режиме множественных инъекций. У этих больных значения данных индексов были статистически значимо ниже по сравнению с контролем ($p < 0,0001$) и пациентами, получающими только базальный инсулин ($p=0,04$).

При изучении взаимосвязей между значениями индексов кровотока с параметрами ВГ, установленными по данным НМГ, обнаружена обратная корреляция индекса VI с временем в целевом диапазоне ($r=-0,36$, $p < 0,05$) и прямая корреляция – с временем в диапазоне гипергликемии ($r=0,35$, $p < 0,05$). Индекс FI показал отрицательные корреляции со среднесуточными параметрами ВГ: SD и LI ($r=-0,36$ и $r=-0,39$ соответственно, $p < 0,05$).

Заключение

Обследовано 124 больных сахарным диабетом, решены поставленные цель и задачи. Полученные результаты позволили

доказать роль ЛГТ в снижении качества контроля гликемии у пациентов с СД, получающих инсулинотерапию. Обоснована рекомендация использования технологий, не включенных в стандарты обследования больных СД, что позволит предложить новый пошаговый подход к скринингу и ранней диагностике ЛГТ в местах введения инсулина.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска пальпаторно определяемой липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом являются: отсутствие ротации мест инъекций инсулина (ОШ=40,0, 95% ДИ 9,98–162, $p<0,00001$), длительность лечения инсулином ≥ 9 лет (ОШ=2,57, 95% ДИ 1,19–5,95, $p=0,02$), базис-болюсный режим инсулинотерапии (ОШ=2,69, 95% ДИ 1,13–6,41, $p=0,03$), суточная доза инсулина ≥ 49 ЕД (ОШ=2,58, 95% ДИ 1,19–5,59, $p=0,02$), суточная доза инсулина короткого/ультракороткого действия $\geq 24,5$ ЕД (ОШ=4,59, 95% ДИ 1,95–10,8, $p=0,001$) или $\geq 0,36$ ЕД/кг (ОШ=2,51, 95% ДИ 1,11–5,68, $p=0,03$), что будет способствовать повышению качества контроля гликемии.

2. Типичными морфологическими признаками липогипертрофии, индуцированной инсулином, являются гипертрофия адипоцитов и гетерогенность их размера, эти признаки могут сопровождаться развитием мононуклеарной воспалительной инфильтрации и фиброза подкожной жировой клетчатки и являются факторами, нарушающими абсорбцию инсулина из места инъекции.

3. Выделено 4 варианта липогипертрофии: 1) вариант с повышенной эхогенностью с четко ограниченным контуром (25% в структуре липогипертрофии); 2) вариант с повышенной эхогенностью и нечетким контуром (43%); 3) вариант с умеренно повышенной эхогенностью и четким контуром (21%); 4) вариант с умеренно повышенной эхогенностью и нечетким контуром (11%), что доказывает гетерогенность индуцированной инсулином липогипертрофии и подтверждает возможности ультразвуковой диагностики в В-режиме.

4. В режиме компрессионной эластографии в реальном времени участки липогипертрофии, индуцированной инсулином, характеризуются повышением жесткости в сравнении с неизменной подкожной жировой клетчаткой, увеличением индекса жесткости Strain Ratio (медиана 1,61), что обосновывает их использование в качестве маркеров в мониторинге гликемии.

5. Объемная 3D-реконструкция, совмещенная с энергетическим доплеровским картированием, выявляет нарушения кровоснабжения участков индуцированной инсулином липогипертрофии, что количественно характеризуется снижением индекса васкуляризации ($p < 0,0001$), индекса потока ($p = 0,01$), индекса перфузии ($p < 0,0001$) при сравнении с неизменной подкожной клетчаткой.

6. У больных СД суммарный объем участков липогипертрофии в местах введения инсулина значимо положительно коррелирует с суточной дозой инсулина короткого/ультракороткого действия, параметрами вариабельности уровня глюкозы и временем в диапазоне гипогликемии в дневные часы; индекс васкуляризации участков липогипертрофии отрицательно коррелирует со временем в целевом диапазоне и положительно – со временем в диапазоне гипергликемии; индекс потока участков липогипертрофии демонстрирует отрицательные корреляции с параметрами вариабельности уровня глюкозы (стандартным отклонением, индексом лабильности).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Осмотр и методическая пальпация мест инъекций инсулина должны являться обязательным элементом мониторинга больных сахарным диабетом, получающих инсулин. Рекомендуется проведение ультразвукового исследования мест инъекций инсулина у больных без пальпируемой липогипертрофии в первые 5 лет лечения инсулином, при использовании супрафизиологических доз, при наличии высокой вариабельности гликемии и/или эпизодов гипогликемии без явных причин, а также в случаях, когда пальпация зон инъекций дает сомнительный результат.

2. У пациентов с распространенными зонами липогипертрофии в местах введения инсулина рекомендуется проводить поиск неизменных участков подкожной жировой клетчатки с помощью ультразвукового исследования для выбора оптимальных мест для инъекций.

3. Рекомендуется использовать компрессионную эластографию в режиме реального времени для верификации участков липогипертрофии умеренно повышенной экзогенности с нечетким контуром в В-режиме.

4. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включающее исследование в В-режиме, компрессионную эластографию и трехмерное статическое энергетическое доплеровское картирование с вычислением площади и/или объема участков липогипертрофии,

индекса жесткости, индексов кровоснабжения VI, FI и VFI, может использоваться для углубленной количественной характеристики зон липогипертрофии в местах введения инсулина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Климонтов В.В. Липогипертрофии, индуцированные инсулином: клиническая и ультразвуковая характеристика. / В.В. Климонтов, М.М. Лазарев, А.А. Махотин, А.Ю. Лetyагин, Анисимова Л.А., Булумбаева Д.М., Королева Е.А., Лыков А.П. // Сахарный диабет (ИФ - 3,819, Scopus, Web of Science). – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 255-263. – 8/1,1 с.

2. Лазарев М.М. Комплексная ультразвуковая диагностика липогипертрофий, индуцированных инсулином, у больных сахарным диабетом. / М.М. Лазарев, В.В. Климонтов, А.Ю. Лetyагин, А.А. Махотин, Д.М. Булумбаева, Е.А. Королева // Russian Electronic Journal of Radiology (ИФ - 0,508, Scopus). – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 143-154. – 11/2,2 с.

3. Климонтов В.В. Липодистрофии в местах инъекций инсулина: современные тренды в эпидемиологии, диагностике и профилактике. / В.В. Климонтов, М.М. Лазарев, А.Ю. Лetyагин, Д.М. Булумбаева, Н.П. Бгатова // Сахарный диабет (ИФ - 3,819, Scopus, Web of Science). – 2020. – Т. 23, №2. – С. 161-173. – 12/2,4 с.

4. Lazarev M.M. Quantitative ultrasound characteristics of insulin-induced lipohypertrophy in subjects with diabetes./ М.М. Lazarev, V.V. Klimontov, A.A. Makhotin, D.M. Bulumbaeva, E.A. Koroleva, A.Y. Letyagin. // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61, Suppl. 1. – P. S125. (РИНЦ, Web of Science IF 7.518). – 1/0,2 с.

5. Лазарев М.М. Возможности мультипараметрического ультразвукового исследования зон инъекций инсулина у больных сахарным диабетом. / М.М. Лазарев, А.А. Махотин, В.В. Климонтов // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – Москва, 8-10 ноября 2018 г. – С. 90-91. – 2/0,75 с.

6. Лазарев М.М. Протокол ультразвукового исследования мест инъекций инсулина у больных сахарным диабетом. / М.М. Лазарев, А.А. Махотин, В.В. Климонтов // Сахарный диабет – пандемия XXI века: Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием. Москва, 28 февраля – 3 марта 2018. – С. 167. – 1/0,33 с.

7. Лазарев М.М. Комплексная ультразвуковая диагностика липогипертрофий подкожной жировой клетчатки у больных сахарным диабетом. /М.М. Лазарев, А.А. Махотин, В.В. Климонтов // XII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018». Материалы конгресса. Москва, 22–24 мая 2018 г. – С. 184. – 1/0,33 с.

8. Lazarev M.M. Ultrasound technologies for quantitative characterization of insulin-induced lipohypertrophy in subjects with diabetes / M.M. Lazarev, A.A. Makhotin, V.V. Klimontov, D.M. Bulumbaeva, E.A. Koroleva, A.Y. Letyagin // Systems Biology and Biomedicine (SBioMed-2018): Symposium (21–22 Aug. 2018, Novosibirsk, Russia); Abstracts / Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. – Novosibirsk: ICG SB RAS, 2018. – P. 79. – 1/0,2 с.

9. Лазарев М.М. Оценка параметров кровоснабжения подкожной жировой клетчатки в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом с помощью энергетического доплеровского картирования. / М.М. Лазарев, А.А. Махотин, В.В. Климонтов, А.Ю. Летьягин // Сахарный диабет-2019: от мониторинга к управлению: Материалы III Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием. Под ред. А.Ю. Летьягина, В.В. Климонтова. – Новосибирск, 23-24 апреля 2019. – С. 86-89. – 4/1 с.

10. Лазарев М.М. Ультразвуковая характеристика кровоснабжения участков липогипертрофии, индуцированной инсулином, у больных сахарным диабетом. / М.М. Лазарев, А.А. Махотин, В.В. Климонтов // Сборник тезисов VIII (XXVI) национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». – Москва, 22–25 мая 2019. – С. 539-540. – 2/0,75 с.

11. Лазарев М.М. Взаимосвязь ультразвуковых характеристик липогипертрофии в местах инъекций инсулина с параметрами вариабельности гликемии у больных сахарным диабетом. / М.М. Лазарев, В.В. Климонтов, А.Ю. Летьягин // Сахарный диабет-2021: от мониторинга к управлению: Материалы IV Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием. Под ред. А.Ю. Летьягина, В.В. Климонтова. – Новосибирск, 26-27 мая 2021. – С. 97-100. – 4/1,3 с.

12. Лазарев М.М. Алгоритм мультипараметрического ультразвукового исследования мест инъекций инсулина у больных сахарным диабетом. / М.М. Лазарев// Сахарный диабет-2021: от мониторинга к управлению: Материалы IV Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием. Под ред. А.Ю. Летягина, В.В. Климонтова. – Новосибирск, 26-27 мая 2021. – С. 93-96. – 4/4 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГ	- вариабельность уровня глюкозы
ДИ	- доверительный интервал
ЛГТ	- липогипертрофия
КЭГ	- компрессионная эластография
НМГ	- непрерывный мониторинг уровня глюкозы
ОШ	- отношение шансов
ПЖК	- подкожная жировая клетчатка
СД	- сахарный диабет
УЗИ	- ультразвуковое исследование
3D-ЭДК	- 3D-сканирование в режиме энергетического доплеровского картирования
FI	- Flow Index (индекс потока)
HbA1c	- гликированный гемоглобин A1c
HbGI	- High Blood Glucose Index (индекс риска гипергликемии)
LBGI	- Low Blood Glucose Index (индекс риска гипогликемии)
LI	- Lability Index (индекс лабильности)
MAGE	- Mean Amplitude of Glucose Excursions (амплитуда колебаний гликемии)
SD	- Standard Deviation (стандартное отклонение)
Strain Ratio	- индекс жесткости, оцениваемый в режиме компрессионной эластографии
VFI	- Vascularization Flow Index (васкуляризационно-поточковый индекс, или индекс перфузии)
VI	- Vascularization Index (индекс васкуляризации)