

**Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной
лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Федеральный исследовательский центр
Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской
академии наук»**

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор РАН Климонтов Вадим Валерьевич

Научный консультант:

д.м.н., профессор Летягин Андрей Юрьевич

Новосибирск - 2021

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Липодистрофии в местах инъекций инсулина: масштаб проблемы, клиническое и экономическое значение	15
1.2. Факторы риска развития липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом	23
1.3. Морфологическая картина липогипертрофии, индуцированной инсулином.....	26
1.4. Возможности ультразвукового метода исследования в диагностике липогипертрофии в местах инъекций инсулина	27
1.4.1. Возможности ультразвукового метода диагностики в В-режиме	28
1.4.2. Возможности ультразвукового метода диагностики в режиме компрессионной эластографии	31
1.4.3. Возможности ультразвукового метода диагностики в режиме трехмерного статического энергетического доплеровского картирования	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Дизайн исследования	47
2.2. Клиническая характеристика обследованных больных	49
2.3. Методы исследования	55
2.3.1. Общеклинические методы исследования	55
2.3.2. Специальные методы исследования	57
2.4. Статистический анализ.....	67

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..	69
3.1. Клиническая и морфологическая характеристика зон липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных СД	69
3.2. Ультразвуковая характеристика зон липогипертрофии в местах инъекций инсулина	91
3.2.1. Характеристика липогипертрофии при исследовании в В-режиме	91
3.2.2. Оценка зон липогипертрофии в местах инъекций инсулина в режиме компрессионной эластографии	100
3.2.3. Исследование васкуляризации зон липогипертрофии в местах инъекций инсулина в режиме трехмерного статического энергетического доплеровского картирования	112
3.3. Взаимосвязь ультразвуковых характеристик липогипертрофии в местах инъекций инсулина с особенностями течения СД, качеством гликемического контроля и параметрами variability гликемии	121
ОБСУЖДЕНИЕ	133
ВЫВОДЫ	147
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	149
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	150
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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 Hayek 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 Hayek 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 variability 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; Kapeluto 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

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 вариабельности, 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; морфологической основой данного осложнения является гипертрофия адипоцитов, в ряде случаев сопровождаемая лимфоцитарной инфильтрацией и/или фиброзом подкожной жировой клетчатки.

2. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование с количественной оценкой параметров, включающее в себя исследование в В-режиме, компрессионную эластографию и энергетическое доплеровское картирование в 3D-режиме, позволяет выявлять пальпируемые и непальпируемые участки липогипертрофии в местах инъекций инсулина, оценивать их суммарный объем, упруго-эластические свойства и параметры кровоснабжения.

3. У больных сахарным диабетом количественные ультразвуковые характеристики липогипертрофии, индуцированной инсулином (суммарный объем, параметры кровоснабжения) взаимосвязаны с режимом инсулинотерапии, дозой инсулина короткого/ультракороткого действия, временем в целевом диапазоне уровня глюкозы и вариабельностью гликемии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки и область 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».

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

В работе использованы современные методы исследования: непрерывный мониторинг уровня глюкозы 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, соответствием дизайна поставленным целям и задачам, системностью исследовательских 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).

Исследование выполнено в соответствии с государственным заданием НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН по фундаментальным и поисковым научным исследованиям.

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.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в участии в разработке дизайна, формулировке цели и задач исследования. Автором проведен анализ данных литературы, отбор и клиническое обследование пациентов, выполнены УЗИ, биопсия подкожной клетчатки, статистический анализ полученных данных.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, включая 3 публикации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 4 работы в журналах, индексируемых в Web of Science.

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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Липодистрофии в местах инъекций инсулина: полиморфизм, распространенность, клиническое и экономическое значение

Сахарный диабет (СД) входит в число приоритетов национальных систем здравоохранения большинства экономически развитых стран мира. В 2006 году Генеральная Ассамблея ООН приняла Резолюцию по СД, в которой рост заболеваемости данной патологией был объявлен чрезвычайной угрозой для населения всех стран. В настоящее время, по данным Международной федерации диабета, распространенность СД в мире превышает 463 миллиона человек (IDF Diabetes Atlas, 2019). В Российской Федерации количество пациентов с СД на 01.01.2019 г. составило 4 584 575 человек, что представляет собой 3,12% всего населения (Дедов И.И. и соавт., 2020). Средняя распространенность СД 1 типа составляет 174,4 на 100 тыс. населения, СД 2 типа – 2885,7 на 100 тыс., других типов СД – 61,2 на 100 тыс. населения (Шестакова М.В. и соавт., 2019). Необходимо отметить, что это лишь выявленные случаи заболевания. Реальные показатели, судя по результатам выборочных эпидемиологических исследований, превышают зарегистрированные не менее чем в 2 раза (Шестакова М.В. и соавт., 2019; Дедов И.И. и соавт., 2018). Лечение СД и его осложнений ложится тяжелым бременем на бюджет здравоохранения практически всех стран мира. Мировые финансовые расходы на больных СД оцениваются в 850 миллиардов долларов США (Cho N.H. и соавт., 2018), ожидается тенденция к дальнейшему их увеличению (Vommer C. и соавт., 2018).

Главной задачей терапии СД является достижение и поддержание уровня гликемии в пределах целевых значений. Инсулинотерапия является одним из основных способов контроля гликемии. Практически все пациенты

с СД 1 типа получают терапию экзогенным инсулином либо в виде непрерывной подкожной инфузии, либо путем многократных ежедневных инъекций. Доля пациентов с СД 2 типа, получающих инсулин, составляет в Российской Федерации 18,6% (Дедов И.И. и соавт., 2018). Актуальной проблемой является слишком позднее начало терапии инсулином у больных СД 2 типа (Khunti K. и соавт., 2018). Одной из причин клинической инерции в назначении инсулина являются опасения перед осложнениями инсулинотерапии, в числе которых гипогликемия, прибавка массы тела, страх инъекций, страх зависимости от инсулина и другие (Russell-Jones D. и соавт., 2018).

Липодистрофии в местах инъекций – наиболее частое местное осложнение инсулинотерапии. О возникновении изменений ПЖК в местах инъекций инсулина стало известно вскоре после внедрения гормона в клиническую практику. Первоначально сообщалось о местных абсцессах и инфильтратах в зонах инъекций, в качестве причин которых отмечалась микробная контаминация игл и мест введения. По мере развития способов асептики актуальность данных осложнений отошла на второй план, но стали накапливаться сообщения об осложнениях другого рода, очевидно не связанных с инфекционными агентами. В 1926 году С. Varborgka из клиники Мейо (США) сообщил о двух случаях атрофии ПЖК в местах введения инсулина у больных СД (Varborgka C.J., 1926). В том же году F. Depisch описал 5 случаев индуцированной инсулином ЛА (Depisch F., 1926). В этих сообщениях отмечалась локальная атрофия ПЖК в участках, регулярно используемых для инъекций инсулина, которая развивалась в интервале от нескольких месяцев до двух лет от начала инсулинотерапии. На рис. 1.1.1 представлено первое историческое описание липотрофии, индуцированной введением инсулина.

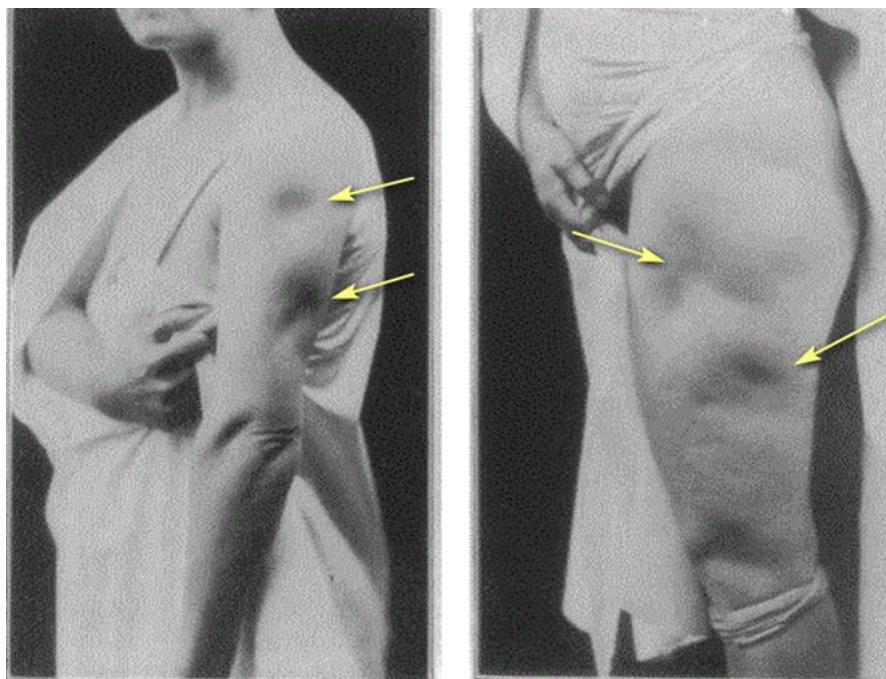


Рисунок 1.1.1 – Участки ЛА подкожной жировой клетчатки левого бедра и левого предплечья в зоне инъекции инсулина у больного сахарным диабетом (выделение стрелками) (Barborka C.J., 1926).

Несколько позже, в 1930 и 1932 гг., появились сообщения о возникновении гипертрофии подкожного жира в месте повторных инъекций инсулина (цит. по Renold A.E., 1950). Однако на протяжении многих лет ЛА оставалась наиболее распространенной формой постинъекционных осложнений у пациентов, получающих инсулин. Данная форма липодистрофии превалировала вплоть до 70-х годов прошлого столетия. В дальнейшем, с появлением препаратов высокоочищенных животных инсулинов, наблюдалось постепенное уменьшение распространенности инсулиновой ЛА и увеличение распространенности гипертрофической формы. Иллюстрацией данной трансформации может служить сообщение I.W. Campbell и соавт., описавших в 1984 году развитие выраженной ЛА у пациентки с СД в местах введения бычьего инсулина в верхние конечности; после перехода на комбинацию высокоочищенного свиного и бычьего инсулина у данной пациентки сформировались зоны ЛГТ на бедре (Campbell I.W. и соавт. 1984).

В последние десятилетия, в связи с переходом на генно-инженерные препараты инсулина человека и синтетические аналоги инсулина распространенность атрофической формы индуцированной инсулином ЛА существенно снизилась и составляет 1-2% от всего объема инсулиновых липодистрофий (Gentile S. и соавт., 2016; Lopez X. и соавт., 2008; Phua E.J. и соавт., 2013). Липогипертрофическая форма осложнения при этом вышла на первый план. Таким образом, индуцированные инсулином липодистрофии претерпели клинический патоморфоз на протяжении развития инсулинотерапии.

Описанная трансформация клинических проявлений связана с различиями в механизме возникновения двух форм липодистрофии. Атрофическая форма представляет собой реакцию на антигенную стимуляцию инсулином и другими чужеродными белками, входящими в состав препаратов инсулина; данная форма является иммуноопосредованной. Гипертрофия ПЖК в местах введения инсулина связана со способностью гормона стимулировать синтез жира и адипогенез (Gentile S. и соавт., 2016).

Клинически липогипертрофия представляет собой опухолевидное образование или утолщение ПЖК различного размера и плотности (Рис. 1.1.2). Форма участков ЛГТ может сильно варьировать, что значительно затрудняет их верификацию. Несмотря на то, что участки ЛГТ чаще бывают крупными и выпуклыми, достигая размеров массивных плоскостных опухолеподобных утолщений (Landau S., 2012), нередко встречаются плоские, едва заметные утолщения ПЖК.

Данные о распространенности ЛГТ у пациентов, получающих инъекции инсулина, варьируют в достаточно широких пределах, что обусловлено отсутствием единых подходов к диагностике данного осложнения. Выявление участков ЛГТ в ПЖК с помощью визуального осмотра и пальпации представляет собой достаточно сложную задачу, ввиду того, что эти участки могут иметь различные размеры и плотность. Большое

значение в диагностике данного осложнения имеет квалификация медицинского персонала, производящего обследование, и методики пальпаторного исследования (Gentile S. и соавт. 2019). Наибольший процент выявления обеспечивает большой опыт команды исследователей и наличие структурированного подхода (Strollo F. и соавт. 2016). По данным разных авторов, с помощью физикальных методов исследования зоны ЛГТ в местах инъекций выявляются у 37-77% пациентов с СД, получающих инсулин (Табл. 1.1.1).



Рисунок 1.1.2 - Участок ЛГТ подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки в зоне инъекции инсулина у больного СД (выделение стрелками).

Наличие ЛГТ в местах инъекций вызывает нарушение абсорбции препаратов инсулина при введении в зоны измененной ПЖК. Так, изучение фармакодинамики и фармакокинетики инсулина лизпро у больных с СД 1 типа выявило достоверное снижение абсорбции в кровотоки и снижение сахароснижающего эффекта инсулина на 26% и 19% при введении в участки ЛГТ, верифицированных с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).

Инъекции инсулина в участки ЛГТ приводили к увеличению интраиндивидуальной вариабельности концентрации и эффекта инсулина в 4,7 и 2,5 раза соответственно, а также к повышению постпрандиального пика глюкозы не менее чем на 26% (Famulla S. и соавт., 2016).

Ряд исследователей зафиксировали прямую связь между наличием пальпаторно определяемых участков ЛГТ и уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) (Kordonouri O., 2002; Al Ajlouni M. и соавт., 2015; Al Hayek A.A. и соавт., 2016; Ji L. и соавт., 2017; Sürücü H.A., 2018; Deeb A. и соавт., 2019, Gentile S. и соавт., 2019). Имеются сообщения, что наличие ЛГТ в зонах инъекций инсулина может приводить к увеличению вариабельности уровня глюкозы (Blanco M. и соавт. 2013; Strollo F. и соавт., 2016; Gupta S.S. и соавт., 2018; Gentile S. и соавт., 2019) и является фактором риска «необъяснимой» гипогликемии, не связанной с какими-либо очевидными причинами (Blanco M. и соавт., 2013; Strollo F. и соавт., 2016; Gupta S.S. и соавт., 2018; Sürücü H.A., 2018). Высокая вариабельность гликемии (ВГ), в свою очередь, ассоциирована с увеличением риска гипогликемии и развития большого спектра сосудистых осложнений СД (Klimontov V.V., 2017; Климонтов В.В., 2018; Сидоренко К.А. и соавт., 2020), оказывает значимое влияние на состояние головного мозга, когнитивных функций, приводя к увеличению частоты развития диабетической энцефалопатии, снижению качества жизни и приверженности к лечению у пациентов с СД (Самойлова Ю.Г. и соавт., 2018). Повышение ВГ затрудняет контроль над колебаниями углеводного обмена, усложняя задачи современной стратегии управления СД (Аметов А.С., 2020). Не удивительно, что пациенты с ЛГТ чаще демонстрируют низкую удовлетворенность качеством лечения и имеют более высокий балл по шкале депрессии, чем пациенты с отсутствием ЛГТ (Hernar I. и соавт., 2017).

Таблица 1.1.1 - Распространенность ЛГТ, индуцированных инсулином,
по данным физикального осмотра и пальпации
(Климонтов В.В. и соавт., 2020).

Исследование	Страна	Популяция пациентов	Количество пациентов	% выявленных ЛГТ
Blanco M. и соавт., 2013	Испания	СД 1 и 2 типа	430	64
Al Ajlouni M. и соавт., 2015	Иордания	СД 2 типа	1090	37
Strollo F. и соавт., 2016	Италия	СД 1 и 2 типа, взрослые	387	77
Hernar I. и соавт., 2017	Норвегия	СД 1 типа, взрослые	215	53
Sawatkar G.U. и соавт., 2017	Индия	СД 1 типа, дети, подростки и взрослые	500	41
Ji L. и соавт., 2017	Китай	СД 1 и 2 типа, взрослые	41	53
Sürücü H.A. и соавт. 2018	Турция	СД 2 типа	436	44
Gupta S.S. и соавт., 2018	Индия	СД 1 типа, дети и взрослые	139	70
Волкова Н.И., и соавт., 2019	Россия	СД 1 типа и СД 2 типа, взрослые	140	28
Gentle S. и соавт., 2019	Италия	СД 1 и 2 типа	296	57

Необходимо отметить, что клиническое значение имеют не только пальпаторно отмечаемые участки, но и те, которые выявлены сонографически. Прекращение введения инсулина в данные зоны сопровождается нормализацией качества гликемического контроля (Волкова Н.И., 2019).

Нарушение абсорбции инсулина и последующее увеличение variability уровня глюкозы приводит к необходимости повышения доз инсулина для удовлетворительного контроля гликемии. Необходимость введения более высоких доз инсулина для достижения гликемического контроля у лиц с ЛГТ отмечена в ряде работ (Omar M.A. и соавт., 2011; Blanco M. и соавт., 2013; Hernar I. и соавт. 2017; Tsadik A.G. и соавт. 2018). Увеличение суточной дозы инсулина у больных СД 1 типа, имеющих зоны ЛГТ в местах инъекций, может составлять от 6 (Barola A. и соавт., 2018) до 15 ЕД (Blanco M. и соавт., 2013).

По экспертным оценкам, дополнительная финансовая нагрузка на систему здравоохранения, обусловленная увеличением доз инсулина, связанным с наличием ЛГТ, составляет от 122 миллионов евро в Испании (Blanco M. и соавт. 2013) до 297 миллионов долларов в Китае (Ji L. и соавт. 2017). Фактическое увеличение затрат может быть значительно большим (Дедов И.И. и соавт. 2016), учитывая не прямые затраты на лечение сосудистых осложнений и гипогликемии на фоне плохого гликемического контроля (рис. 1.1.3).



Рис. 1.1.3 - Клинико-экономическое значение липодистрофии в местах инъекций инсулина при СД (Климонтов В.В. и соавт., 2020).

Таким образом, ЛГТ в настоящее время является основным видом липодистрофии в местах инъекций инсулина у больных СД. Последняя, по данным физикального осмотра и пальпации, выявляется у 37-77% больных СД, получающих инсулин. Клиническое значение ЛГТ определяется нарушением абсорбции препаратов инсулина при введении в область ЛГТ, ухудшением качества гликемического контроля (рост HbA1c и показателей ВГ, гипогликемии), повышением потребности в инсулине. Все перечисленное определяет актуальность изучения факторов риска инсулиновой ЛГТ, совершенствование методов ее диагностики, скрининга и профилактики.

1.2. Факторы риска развития липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных сахарным диабетом

Уже в первых сообщениях об изменениях ПЖК у больных, получающих инсулинотерапию, отмечалась связь возникновения этих изменений с повторными инъекциями инсулина в одну и ту же анатомическую область (Barborka C.J. 1926). До настоящего времени отсутствие ротации мест введения инсулина остается важнейшим фактором риска формирования ЛГТ (Vardar B., 2007; Blanco M. и соавт., 2013; Al Ajlouni M. и соавт., 2015; Al Hayek A.A. и соавт., 2016; Ji L. и соавт., 2017; Barola A. и соавт., 2018; Gupta S.S. и соавт., 2018; Sürücü H.A., 2018; Tsadik A.G. и соавт., 2018; Gentile S. и соавт., 2019). В исследовании M. Blanco и соавт. отсутствие регулярной смены мест инъекций зафиксировано у 98% больных с ЛГТ; лишь у 5% пациентов, осуществлявших ротацию, отмечалось данное осложнение (Blanco M. и соавт. 2013). Отмечено, что инъекции инсулина в ограниченную по площади область также повышают риск развития ЛГТ (Barola A. и соавт. 2018; Gentile S. и соавт. 2019).

На риск формирования ЛГТ оказывает влияние повторное использование игл для инъекций (Vardar B., 2007; Blanco M. и соавт., 2013; Al Hayek A.A. и соавт., 2016; Ji L. и соавт., 2017; Gupta S.S. и соавт., 2018; Sürücü H.A., 2018; Tsadik A.G. и соавт. 2018; Gentile S. и соавт. 2019), а также их избыточная длина (Al Ajlouni M. и соавт., 2015; Al Hayek A.A. и соавт., 2016; Sürücü H.A., 2018).

Рядом исследователей отмечена роль длительности инсулинотерапии как фактора риска ЛГТ (Kordonouri O. и соавт., 2002; Vardar B. 2007; Al Ajlouni M. и соавт., 2015). Вместе с тем, возможность развития ЛГТ описана в течение 1-3-х месяцев после начала терапии (Holstein A. и соавт., 2010; Климонтов В.В. и соавт. 2018). Возможно, на риск развития ЛГТ влияет длительность воздействия инсулина на тот или иной участок ПЖК.

Существуют предположения, что травматизация тканей при инъекциях инсулина играет дополнительную роль в формировании ЛГТ. Сообщалось, что пациенты с ЛГТ осуществляют большее количество инъекций инсулина в сутки по сравнению с больными без данного осложнения (Kordonouri O. и соавт., 2002; Sürücü H.A., 2018). Имеются сообщения о меньшей распространенности зон ЛГТ у пациентов, находящихся на постоянной инфузии инсулина с помощью помп, в сравнении с пациентами, получающими инсулин в режиме множественных инъекций (Hernar I. и соавт., 2017; Deeb A. и соавт., 2019).

На вероятность развития и форму реакции на инсулин могут оказывать различия в молекулярной структуре и технологии изготовления инсулина. Так, атрофическая форма липодистрофии была ассоциирована с использованием недостаточно очищенных инсулинов животного происхождения, очевидно, обладавших наибольшей иммуногенностью. Однако единичные случаи ЛА описаны у больных СД 1 типа, получающих короткодействующие и пролонгированные препараты инсулина человека и аналоги инсулина. Интересно, что подобные случаи зафиксированы преимущественно у пациентов женского пола, как правило, имеющих какие-

либо сопутствующие аутоиммунные заболевания (Holstein A. и соавт., 2010; Kordonouri O. и соавт., 2015) и/или высокий титр антител к инсулину (Holstein A. и соавт., 2010; Singha A. и соавт., 2016). Это согласуется с представлениями об иммунном характере данной формы осложнения.

Роль молекулярной структуры и длительности действия препаратов инсулина, в качестве факторов риска развития ЛГТ изучена недостаточно. Есть сообщения, о меньшем риске ЛГТ у пациентов с СД 1 типа, получающих короткодействующие аналоги инсулина человека, в сравнении с пациентами, получающими инсулин человека короткого действия (Barola A. и соавт., 2018). Также, сообщалось о меньшей площади зон ЛГТ у пациентов, находящихся на терапии аналогами инсулина, в сравнении с пациентами, получающими инсулин человека (Климонтов В.В. и соавт., 2018).

По данным мета-анализа (Deng N. и соавт., 2017), имеется большая распространенность ЛГТ у пациентов с СД 2 типа в сравнении с пациентами с СД 1 типа. В ряде исследований отмечена положительная связь между наличием ЛГТ и индексом массы тела (Al Hayek A.A. и соавт., 2016; Ji L. и соавт., 2017). Среди пациентов с СД 2 типа отмечена более высокая встречаемость ЛГТ у лиц с ожирением (Sürücü H.A., 2018). Отмечена прямая корреляция между суммарной площадью ЛГТ и толщиной абдоминальной ПЖК (Климонтов В.В. и соавт., 2018). Роль индивидуальной реактивности (наследственности) в развитии местной реакции на инсулин в настоящее время не изучена.

Таким образом, факторы риска развития ЛГТ можно разделить на 3 группы: 1) факторы, связанные с особенностями техники инъекций (недостаточная ротация мест инъекций, введение инсулина в участки липодистрофии, малая площадь зоны инъекций, редкая смена игл и их избыточная длина); 2) факторы, связанные с особенностями инсулинотерапии (режим множественных инъекций инсулина, длительность инсулинотерапии, терапия препаратами инсулина человека); 3) факторы, связанные с клиническими особенностями пациента (наличие ожирения, СД

2 типа). Высокий титр антител к инсулину и наличие аутоиммунной патологии относятся к факторам риска ЛА.

1.3. Морфологическая картина липогипертрофии, индуцированной инсулином

Несмотря на то, в клинической практике биопсия подкожных образований в зонах инъекций инсулина проводится редко, в ряде случаев только морфологическое исследование позволяет поставить диагноз. Так, Bernárdez и соавт. после проведенной биопсии подкожных узелков у двух пациентов с СД, получающих аналоги инсулина, обнаружили участки амилоидоза в глубоких слоях дермы, давших положительную реакцию на антитела к инсулину (Bernárdez С. и соавт., 2015).

В 1980 году Reeves W.G. и соавт. описали морфологическую картину индуцированной инсулином ЛА. Проведя иммуногистохимические исследования, авторы обнаружили отложения комплексов IgM, С3 компонента комплемента или фибриногена/фибрина в кровеносных сосудах дермы в зонах ЛА. Кроме того, у больных с ЛА было обнаружено повышение инсулин-связывающей способности сыворотки крови, это согласовывалось с вероятным иммунным патогенезом осложнения (Reeves W.G. и соавт., 1980). Подтверждает иммунный патогенез обнаружение в биоптатах зон ЛА тучных клеток, лимфоцитов и эозинофилов (Lopez X. и соавт., 2008).

Морфологическая картина ЛГТ, индуцированной инсулином, существенно отличается от вышеописанной. Fujikura J. и соавт., проведя описание резецированных участков ЛГТ у пациентки, в течение 16 лет получавшей препараты рекомбинантного человеческого инсулина выявили гипертрофированные адипоциты, содержащие множество мелких липидных капель. При электронно-микроскопическом исследовании авторы обнаружили небольшие популяции мелких адипоцитов, что было расценено

как проявление активной дифференцировки или пролиферации клеток (Fujiwara J. и соавт., 2005).

Сообщалось, что продолжающееся длительное введение инсулина в сформированные участки липогипертрофии, по данным проведенного гистологического исследования, может приводить к образованию участков фиброзной ткани с большим количеством коллагена и очагами некроза (Wallymahmed M.E. и соавт., 2004).

Таким образом, в настоящее время морфологическая картина ЛГТ, индуцированной инсулином, мало изучена. Имеющиеся в литературе описания касаются отдельных клинических случаев. Практически отсутствуют морфологические исследования, выполненные на серии наблюдений. Не изучена связь морфологических характеристик ЛГТ с длительностью инсулинотерапии, техникой инъекций, качеством контроля гликемии.

1.4. Возможности ультразвукового метода исследования в диагностике липогипертрофии в местах инъекций инсулина

Долгое время диагностика ЛГТ проводилась только с помощью физикальных методов исследования – осмотра и пальпации. Широкое применение данный способ диагностики имеет и в настоящее время. Диагностическая эффективность в данном случае во многом зависит от соблюдения ряда методических условий. Осмотр зон инъекций должен быть проведен в условиях прямого и тангенциального освещения, в положении лежа и стоя (Gentile S. и соавт., 2019). При пальпации ПЖК рекомендуют сочетание различных техник – круговые, вертикальные и повторные горизонтальные движения кончиками пальцев, с различной силой компрессии. Эффективным приемом является формирование кожной складки

(метод «щипка»): при наличии ЛГТ формирующаяся складка будет более крупной в сравнении с аналогичными участками неизменной ПЖК (Gentile S. и соавт., 2016, 2019).

Без системного, последовательного исследования всех областей, применяемых для инъекций инсулина, невозможно проведение качественной диагностики осложнения. При проведении осмотра необходимо исходить из того, что размеры, количество участков, их форма ЛГТ могут значительно варьировать. В ряде случаев они могут быть представлены массивными плоскостными опухолеподобными образованиями (Landau S., 2012), но в большинстве случаев их размеры не превышают 4-5 сантиметров.

Показано, что эффективность выявления ЛГТ с помощью осмотра и пальпации в значительной степени зависит от опыта и квалификации специалиста. В этой связи большое значение приобретает обучение медицинских специалистов методике пальпации зон инъекций инсулина (Gentile S., 2016).

Таким образом, существенным недостатком метода пальпации является субъективность, зависимость от опыта специалиста, проводящего исследование. Сложности в диагностике ЛГТ возникают при малых размерах образований, а также у лиц с ожирением.

1.4.1. Возможности ультразвукового метода диагностики в В-режиме

УЗИ обеспечило принципиально новые возможности в диагностике индуцированных инсулином ЛГТ (Abu Ghazaleh H. и соавт., 2018). Преимуществом ультразвукового исследования, в сравнении с пальпацией, является большая объективность, чувствительность и высокая

воспроизводимость результатов при выполнении исследования различными специалистами, независимо от местоположения, объема, структуры зон ЛГТ и ПЖК.

По данным УЗИ, распространенность ЛГТ в зонах инъекций инсулина может достигать 80-98%, что превышает показатели распространенности, основанных на возможностях физикального метода (Volkova N. и соавт., 2015; Abu Ghazaleh H. и соавт., 2018; Kapeluto J.E. и соавт., 2018; Волкова Н.И. и соавт., 2019).

При проведении УЗИ также необходимо проведение системного, последовательного сканирования всех областей, применяемых для инъекции инсулина у конкретного пациента. Необходимо учитывать, что визуально не все участки ЛГТ возвышаются над поверхностью кожи, поэтому данный признак не может быть приемлемым ориентиром. Кроме того, плотность зон ЛГТ может не существенно отличаться от плотности ПЖК, и также не может служить ориентиром. Поэтому при проведении исследования следует учитывать предпочтения пациента в выборе мест инъекций. В большинстве случаев ЛГТ обнаруживаются в проекции ПЖК передней брюшной стенки (Sürücü H.A. 2018; Климонтов В.В. и соавт., 2018). Необходимо учитывать, что расположение ЛГТ часто ассиметрично, поскольку пациент имеет тенденцию вводить инсулин преимущественно в одну сторону тела, в зависимости от доминирующей руки (Gentile S. и соавт., 2016, 2019). Перед проведением исследования необходимо уточнить иглами какой длины пользовался пациент. В таком случае мы получаем ориентир глубины залегания ЛГТ в ПЖК. Следовательно, все настройки сканера перед проведением исследования производятся на глубину, соответствующую длине игл. В сравнении с пальпацией это создает дополнительное значительное преимущество.

Согласно данным литературы, участки ЛГТ могут визуализироваться достаточно разнообразно. Отмечают их визуализацию в виде локализованных изменений в виде гиперэхогенных участков или локусов с

гипоэхогенным ободком (Kapeluto J.E. и соавт., 2018). Также выделяют варианты визуализации в виде гиперэхогенных участков, изоэхогенных с гиперэхогенными включениями и изогипоэхогенных без гиперэхогенных участков (Bertuzzi F. и соавт., 2017). Для зон ЛГТ характерно отсутствие капсулы и это обстоятельство позволяет их дифференцировать от гематом и кист клетчатки, содержащих жидкость. Участки ЛГТ могут быть изоэхогенны окружающей ПЖК, но наличие более неоднородной эхоструктуры (по отношению к окружающей клетчатке) позволяет их дифференцировать. Описаны зоны ЛГТ, отличающиеся от окружающей клетчатки лишь нарушением зональной структуры – уменьшением числа междольковых соединительнотканых перегородок, вследствие гипертрофии жировых долек. В ряде случаев в структуре ЛГТ могут визуализироваться участки пониженной эхогенности, что предположительно, свидетельствует об отеке и некрозе адипоцитов (Kapeluto J.E. и соавт., 2018). В двух исследованиях при сканировании в В-режиме зафиксировано утолщение слоя ПЖК и потеря четкой границы с кожей, что, предположительно, расценено как проявление воспалительной реакции в зоне инъекции инсулина (Perciun R. 2010; Mulnier H. и соавт., 2017). Нередко ЛГТ лоцируется в виде диффузного плоскостного повышения эхогенности клетчатки (Perciun R., 2010), сопровождающегося нечеткостью границы кожи и подкожной клетчатки.

Возможности современных ультразвуковых технологий позволяют не только выявить зоны патологического изменения ПЖК, но и по эхоструктуре предположить степень их выраженности. Так, в случае значительного повышения эхогенности, совместно с выраженной неоднородностью участка можно предполагать фиброзную (рубцовую) перестройку ЛГТ (Bertuzzi F. и соавт., 2017). Ультразвуковые проявления ЛГТ также будут убедительно визуализированы в виде локального истончения слоя ПЖК, при наличии четких границ кожи, подкожной клетчатки и глубокой фасции (Perciun R., 2010).

Нередко отмечается несоответствие между клиническими проявлениями и множественными патологическими изменениями, регистрируемыми при сканировании ПЖК (Perciun R., 2010). Кроме того, у одного и того же пациента возможно сочетание липоатрофической и липогипертрофической формы липодистрофии (Campbell I.W. и соавт. 1984). Таким образом, существует большое разнообразие ультразвуковых признаков локальных изменений ПЖК, выявляемых при подозрении на ЛГТ. Данные признаки охватывают практически весь спектр вероятных очаговых образований ПЖК. В связи с этим, особую актуальность приобретает использование ранее не изученных в данной области технологий УЗИ, в частности, компрессионной эластографии.

1.4.2. Возможности ультразвукового метода диагностики в режиме компрессионной эластографии

С целью визуализации участков ЛГТ, отличных по жесткости от неизменной ПЖК, в данной работе применена технология компрессионной эластографии (КЭГ). Данная технология начала разрабатываться с конца 1980-х - начала 1990-х годов прошлого века. Технология основана на возможности дифференцировки структур по их жесткости, при механическом воздействии на интересующие структуры и последующим анализом получаемой при этом деформации (Lerner R.M. и соавт. 1990; OphirJ. и соавт. 1991; ShiinaT. и соавт. 2015). Термин «эластография» был предложен в 1991 году для обозначения технологии дифференциации тканей по их эластичности и анализа деформации, получаемой с помощью ультразвуковых диагностических сканеров (Ophir J. и соавт., 1991; Осипов Л.В., 2013).

С начала 2000-х годов компания “НІТАСНІ” начала реализовывать данную технологию в своих ультразвуковых сканерах. В аппаратах данного производителя оценивалась эластичность тканей при помощи мануальной компрессии ультразвуковым зондом. Технология дала возможность оценивать относительные величины смещения объектов зоны интереса с отображением результатов в реальном времени с помощью цветового картирования, либо в виде оттенков серой шкалы.

При проведении эластографии жесткость ткани оценивается по смещению и деформации структуры в ответ на нагрузку, и анализе возникающих при этом сдвиговых волн. При компрессии тканевые структуры вследствие различающейся эластичности, вследствие специфических патологических или физиологических процессов, испытывают неодинаковую степень деформации (Varghese T., 2009; Cho N. и соавт., 2010; Shiina T. и соавт., 2015). Более эластичные структуры деформируются в большей степени, более жесткие - в меньшей. Эластичность ткани оценивается с применением определенных показателей, в том числе с помощью коэффициента, который представлен модулем упругости или модулем Юнга. Величина модуля Юнга пропорциональна жесткости ткани – чем больше жесткость ткани, тем выше его величина (Осипов Л.В., 2013).

Таким образом, везде, где пальпация тканей может иметь клиническое значение, эластография должна рассматриваться как доступный и подходящий инструмент для диагностики. Более того, хотя пальпация требует прямого контакта и может применяться только к поверхностным органам, существующие методы эластографии также могут быть применены к глубоким органам, открывая новые возможности диагностики (Gennisson J.L. и соавт., 2013).

Очень важным преимуществом эластографии является возможность выявления патологических изменений в тех ситуациях, когда они относительно невелики по размерам, аналогичны по экзогенности

окружающим структурам и не могут быть выявлены при помощи обычного ультразвукового исследования. Клинически исследования в режиме эластографии обладают более высокой информативностью по сравнению с исследованием в В-режиме при ранней диагностике опухолей (Осипов Л.В., 2013).

Формирование изображения в режиме эластографии происходит путем анализа, обработки и наложения двух эхограмм, полученных в В-режиме: сканирования до сжатия и после оказанного давления на ткань. В дальнейшем, полученные результаты картируются при помощи цветовой шкалы. Наиболее часто отображение более жестких участков производится оттенками синего цвета, более сжимаемые, эластичные отображаются оттенками красного цвета (Barr R.G. и соавт., 2015).

В зависимости от способа создания деформаций и метода оценки результата методики можно выделить две основные группы эластографии (Осипов Л.В., 2011; Bamber J. и соавт. 2013; Dietrich C.F. и соавт. 2017; Săftoiu A. и соавт., 2019).

Первая группа – это компрессионная или квазистатическая эластография (Bamber J. и соавт., 2013; Săftoiu A. и соавт., 2019; Dietrich C.F. и соавт., 2017) или же ультразвуковая эластография с качественным анализом (Митьков В.В. и соавт., 2019), с оценкой деформации тканей (strain elastography, SE) и возможностью оценки отношения величин деформации в интересующих участках региона исследования (Strain Ratio) (Carlsen J.F. и соавт., 2017). Особенностью данной группы является возможность получения только качественных или сравнительных количественных характеристик жесткости тканей.

Вторая группа – это динамическая эластография (Bamber J. и соавт., 2013; Cosgrove D. и соавт., 2013; Dietrich C.F. и соавт., 2017; Săftoiu A. и соавт., 2019) с применением:

- механического импульсного или вибрационного давления с использованием сдвиговых волн, возникающих при этом;

- акустического давления ультразвуковыми импульсами, создаваемого длинным ультразвуковым сигналом и оценкой получаемых продольных деформаций;

- акустического давления ультразвуковыми импульсами, создаваемых ультразвуковыми сигналами, сфокусированными на разную глубину, с использованием оценки скорости сдвиговых волн.

Особенностью данной группы является возможность количественного анализа модуля Юнга с указанием числовых значений в соответствующих единицах измерения (кПа или м/с).

Метод компрессионной или квазистатической эластографии позволяет качественно и полуколичественно оценить степень эластичности ткани. При построении эластограммы в данном случае учитываются градиенты осевого и бокового смещения тканей при компрессии, в зависимости от глубины зоны интереса. Боковые смещения далее отбрасываются, оставляя последовательность изображений аксиального смещения. Основываясь на анализе градиентной функции вдоль оси, соответствующей направлению каждого из лучей, может быть получена зависимость деформации от глубины для каждого луча.

С целью систематизации изображений, получаемых при проведении компрессионной эластографии в режиме реального времени, в настоящее время приняты системы классификации или скоринговые системы, которые применяются при широком спектре заболеваний, и позволяют стратифицировать получаемые результаты при доброкачественных и злокачественных процессах (Ozturk A. и соавт., 2018). Наиболее распространенные скоринговые системы Ueno E. (Ueno E. и соавт., 2006) и Furukawa M.K. (Furukawa M.K. и соавт., 2007) характеризуются шкалой изображений, основанной на анализе цветовой гаммы пораженного участка. Применение данных шкал оценки позволяет провести стратификацию очаговых образований или лимфоузлов по степени риска наличия опухолевой перестройки. Оценка в данном случае проводится субъективно.

Кроме того, компрессия при выполнении данной методики является оператор-зависимой и может провоцировать определенную вариабельность результатов. Данный метод позволяет только выявить участки, отличные по жесткости от окружающих тканей и оценить распределение зон жесткости в их структуре. Специфичность КЭГ как единственного метода, на основе которого принимается решение о доброкачественном или злокачественном характере является неудовлетворительной (Dietrich C.F. и соавт., 2017).

Проведение полуколичественной оценки стало возможно после внедрения расчета показателя коэффициента сравнения или деформации Strain Ratio. Указанный показатель характеризует соотношение эластичности неизмененной референсной ткани и патологически измененного участка (Carlsen J.F. и соавт., 2017). Данная оценка представляет собой индекс Юнга с учетом субъективных данных и не является непосредственной и абсолютной. С учетом различных вариантов перевода и использования, наиболее целесообразно применение термина индекс жесткости, как наиболее соответствующем истинными показателями индекса Юнга (Митьков В.В., 2015). При исследовании данного коэффициента результаты отображаются как в виде цифровых показателей, так и в виде цветной карты, в том числе и возможен вариант их одновременного отображения. Это дает возможность исследователю получать визуальное представление об эластичности в структуре интересующего образования, с целью выделения наиболее жестких участков и последующей дифференцировке доброкачественных и злокачественных образований (Cohen J. и соавт., 2020). Более высокие показатели данного индекса характерны для неопластических поражений в отличие от очаговых доброкачественных изменений (Schröder C. и соавт., 2016; Konstantatou E. и соавт., 2019). Различие в эластичности, подтверждаемое измерением коэффициента деформации, является важным индикатором злокачественной перестройки очагового образования (Hahn S. и соавт., 2017). В случаях дифференциальной диагностики образований неоднородной структуры оценка данного

показателя является весьма важным дополнением к сканированию в В-режиме (Cohen J. и соавт., 2020) и повышает специфичность ультразвукового исследования (Mutala T.M. и соавт., 2016). Для объективизации получаемых данных существует методика расчета показателя Strain Ratio с использованием пульсации артериальных сосудов (Martin M.J. и соавт., 2017) или движения внутренних органов *in vivo* (Kwak D.W. и соавт., 2020). При пульсации артерий, расположенных рядом с зоной интереса, происходит компрессия тканей. Акустические волны отслеживают смещение тканей до и после сжатия и деформации в результате пульсации, после чего результаты выводятся на экран.

При проведении КЭГ важно соблюдение ряда условий, обеспечивающих минимальные погрешности при исследовании (Bamber J., 2013):

1. небольшая глубина залегания исследуемого объекта (до 3–4 см);
2. однородность расположенных рядом структур;
3. отсутствие скольжения окружающих тканей в области исследования (анатомических структур, совершающих движение при компрессии датчиком);
4. отсутствие амортизирующих структур;
5. площадь компрессии должна быть больше исследуемого участка;
6. ограниченное число целевых объектов.

Одним из недостатков КЭГ является то, что степень деформации тканей зависит от приложенной силы сжатия рукой оператора. Для устранения этого недостатка был предложен метод, получивший название эластография на сдвиговых волнах (Sarvazyan A.P. и соавт., 1998) или Shear Wave Elasticity Imaging (SWEI). Данный метод использует ультразвуковое давление, генерируемое датчиком, что обеспечивает визуализацию более высокой точности и качества. В направлении излучения создается определенное давление, которое приводит к возникновению сдвиговой

волны, с направлением перпендикулярным давлению. Указанная сдвиговая волна отслеживается в нескольких точках, вдоль ультразвукового датчика, что позволяет оценить скорость поперечных волн. Исходя из формулы индекса Юнга, эластичность ткани может быть вычислена с помощью измерения скорости сдвига поперечных волн (Ozturk A. и соавт., 2018) и отображаться в соответствующих единицах измерения - в м/с или в кПа, в зависимости от типа динамической эластографии.

Количественная характеристика динамической эластографии сдвиговых волн, в отличие от квазистатической КЭГ, исключает возможность субъективной интерпретации данных, при стандартизированных ультразвуковых импульсах (Sigrist R. и соавт., 2017), вызывающих деформацию ткани.

Описывают несколько методов динамической эластографии:

1. Переходная эластография (Transient Elastography, TE) – измерение скорости сдвиговой волны происходит путем применения поверхностного импульса (вызванного при помощи механического или вибрационного давления). Данный метод эластографии называют одномерной эластографией, так как при данной технологии отсутствует визуализация структур, где происходит оценка жесткости. Деформация тканей оценивается в виде распространения и вычисления скорости сдвиговой волны (Изранов В.А. и соавт., 2019). Данная технология используется в аппарате Fibroscan, для неинвазивной оценки степени фиброза печени, вследствие множества этиологических факторов (Pavlov C.S. и соавт., 2016; Li Y. и соавт., 2016).

2. Эластография акустическим давлением ультразвуковыми импульсами (Acoustic Radiation Force Impulse, ARFI) – в данном методе применяются кратковременные фокусированные ультразвуковые импульсы, которые механически деформируют ткани, генерирующие их локальное смещение (Nightingale K.R. и соавт., 2001) с последующей оценкой получаемых продольных деформаций. Сдвиговая волна при помощи

акустических импульсов (излучения) фокусируется в точке, выбираемой оператором, где происходит измерение смещения тканей в локальной зоне интереса (Bert F. и соавт., 2016; Изранов В.А. и соавт., 2019).

3. Эластография акустического давления ультразвуковыми импульсами (ARFI), создаваемых ультразвуковыми сигналами, сфокусированными на требуемую глубину, с использованием оценки скорости сдвиговых волн (Shear Wave Elastography, SWE), или 2D-Shear Wave Elastography. Использование данного метода предоставляет количественное отображение показателя жесткости при помощи наложения цветного изображения на изображение в В-режиме. Жесткость отображается при помощи цветовой шкалы, которая демонстрирует либо значение модуля Юнга, либо скорость сдвиговой волны (Изранов В.А. и соавт., 2019). Данный метод предоставляет количественные показатели жесткости ткани, не требует оценки степени компрессии и является более объективным и менее операторзависимым (Митьков В.В. и соавт., 2015; Гогаева И.М. и соавт., 2016). С помощью данного метода можно эффективно и надежно оценивать выраженность фиброзных изменений печени, определяя цифровое пороговое значение для отсутствия, умеренной и выраженной степени фиброза печени (Dhyani M. и соавт., 2017).

КЭГ легко выполняется в сочетании с исследованием в В-режиме, предоставляя важную информацию, повышающую чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике очаговых изменений (Arslan S. и соавт., 2017). Указывают, что КЭГ в сочетании с определением полуколичественного параметра индекса жесткости Strain Ratio позволяет получить более объективные данные и более подходит для динамического контроля (Giannetti A. и соавт., 2019). В настоящее время отсутствуют данные исследований о возможностях применения метода эластографии и исследования индекса жесткости Strain Ratio в диагностике индуцированных инсулином ЛГТ.

1.4.3. Возможности ультразвукового метода диагностики в режиме трехмерного статического энергетического доплеровского картирования

В последнее время широкое распространение получила технология объемного ультразвукового сканирования, в том числе и режиме реального времени 3D/4D (Pretorius D.H. и соавт., 2001; Jurkovic D., 2002; Benacerraf B.R. и соавт., 2005; Alcázar J.L., 2005). С помощью данной технологии можно получить информацию по любой из трех ортогональных плоскостей, проходящих через интересующую структуру. УЗИ в режиме 3D позволяет собрать и сохранить весь объем эхоскопических данных зоны интереса (ROI). Это создает ряд преимуществ, заключающихся в том, что в последующем данный объем информации может быть дополнительно проанализирован, в том числе и удаленно, с применением различных технологий обработки информации. Неоспоримым преимуществом является возможность детальной оценки васкуляризации интересующих структур в пределах собранного объема информации (Raine-Fenning N. и соавт., 2002; Alcázar J.L. и соавт., 2005).

Объемное ультразвуковое изображение 3D можно получить с помощью двух способов: с помощью автоматического забора информации и методом свободной руки. Метод свободной руки требует ручного перемещения ультразвукового преобразователя через зону интереса. При применении автоматической методики сбор информации происходит специализированными 3D-преобразователями. Когда датчик активизируется, элементы преобразователя автоматически перемещаются через всю зону интереса, выбранную оператором, в то время как сам ультразвуковой датчик остается неподвижным. Данный способ обеспечивает большую точность метода при заборе информации, в сравнении со способом свободной руки,

так как поддерживать стабильную скорость развертки достаточно сложно для оператора.

Полученный таким образом объем цифровых данных можно обрабатывать и отображать в различных вариантах: многоэкранный режим, режим одного экрана или режим объемного изображения. Наиболее широко используемым и универсальным является режим многоэкранного отображения данных, когда одновременно происходит отображение всех трех ортогональных плоскостей (аксиальной, сагиттальной и корональной), предоставляя возможность работать на любой желаемой плоскости. Важной особенностью объемного изображения, является возможность вычисления объема, сложной неправильной формы структуры, с помощью программы компьютеризированного анализа полученной таким образом структуры, программы объемных расчетов Virtual Organ Computer-aided AnaLysis, VOlumeCALculations (VOCAL™). Это вращательный метод, основанный на оконтуривании зоны интереса с заданным шагом в 6°, 9°, 15°, 30° в интересующей плоскости. Программное обеспечение предоставляет возможность автоматического (с помощью автоматической сферы), полуавтоматического и ручного расчета интересующего объема. Шаг оконтуривания и способ выбирается исследователем в зависимости от сложности формы интересующей структуры. В зависимости от объекта выбирается и плоскость, позволяющая получить максимальный объем интересующей информации. Данный способ вычисления объема является более точным, чем оценка объема в двухмерном режиме (Albers M. и соавт., 2018). Проведенные исследования продемонстрировали процент ошибки при вычислении объема интересующего органа в 7% для 3D, в то время как стандартный способ измерения объема продемонстрировал ошибку в 22% (Yaman S. и соавт., 2003).

Другой уникальной особенностью 3D является возможность визуализации плоскостей, которые невозможно получить с помощью стандартного двухмерного способа получения изображений. В свою очередь,

это предоставляет возможность производить необходимые объемные измерения без геометрических допущений. Рядом исследователей отмечено, что работа с 3D изображением имеет более высокую достоверность и надежность, чем попытка работы с объемными изображениями, получаемыми в двухмерном режиме (Riccabona M. и соавт., 1996; Chou C.Y. и соавт., 1997; Farrell T. и соавт., 2001; Kyei-Mensah A., 1996; Riccabona M., и соавт., 1996).

В настоящее время наиболее часто используемым методом количественных измерений из объемных наборов данных, полученных в режиме статического трехмерного сканирования, является специализированная программа VOCAL™ (Virtual Organ Computer-Aided AnaLysis, General Electric Medical Systems, Kretztechnik, Zipf, Austria). Данное программное обеспечение при оценке его *in vitro* (Raine-Fenning N.J., Clewes J.S. и соавт., 2003) и *in vivo* (Raine-Fenning N.J., Campbell B.K. и соавт. 2003; Bordes A. и соавт., 2002; Yaman C. и соавт., 2003) продемонстрировало высокую степень надежности и достоверности (Raine-Fenning N. и соавт., 2002, Clewes J.S., 2003) при проведении измерений, а также высокую степень воспроизводимости при выполнении измерений разными специалистами (Raine-Fenning N.J., Clewes J.S. и соавт., 2003; Järvelä I.Y. и соавт., 2003; Yaman C. и соавт., 2003; Raine-Fenning N.J., Campbell B.K. и соавт., 2003).

Ограничениями данного программного обеспечения являются:

1. Склонность к переоценке истинного объема (Raine-Fenning N.J., Clewes J.S. и соавт., 2003).
2. Сложности, связанные с определением границ некоторых структур, в ситуациях когда при заборе данных статического трехмерного сканирования происходят физиологические движения (тени ребер при дыхании, движение петель кишечника) (Yaman C. и соавт., 2003).
3. Продолжительность времени, во время которого происходит измерение, может составлять от 3-х до 10 минут (Raine-Fenning N.J.,

Campbell В.К. и соавт., 2003; Yaman С. и соавт., 2003; Raine-Fenning N.J., Clewes J.S. и соавт., 2003).

Несмотря на указанные особенности, указанный программный инструмент VOCAL™ является стандартом для измерения наборов данных, полученных путем статического трехмерного сканирования 3D.

Кровоснабжение является важной характеристикой изучаемых при ультразвуковой диагностике структур. Иногда информация о васкуляризации является определяющей при постановке диагноза. Обычно кровоснабжение оценивается с помощью цветного доплеровского картирования, предоставляющего информацию о наличии кровотока в исследуемой структуре, направлении кровотока, позволяет ориентировочно судить о скорости кровотока в лоцируемых сосудах. Но применение данного режима значительно ограничено при исследовании низкоскоростных потоков в связи со сходными значениями их амплитуд и амплитуд шумов (Лелюк В.Г., 2003). Количественная оценка, с измерением как скоростных показателей, так и спектральных характеристик, происходит путем применения импульсно-волнового доплеровского режима и последующего анализа доплеровского спектра, получаемого из одного интересующего сосуда. Существенным недостатком вышеуказанных режимов является выраженная зависимость от величины доплеровского угла (Лелюк В.Г., 2003). Кроме того, выбор одной артерии не может быть репрезентативным для сосудистой сети, и обычно ограничен наиболее крупными сосудами интересующего региона, так как не всегда можно исправить угол сканирования в малых сосудах, что является решающим фактором для обеспечения точных измерений спектральных характеристик кровотока (Nelson T.R., 1998).

Энергетическое доплеровское картирование (ЭДК) обладает рядом ключевых особенностей:

1. Метод позволяет кодировать низкоскоростные потоки с превосходящим качеством, что связано с физическими особенностями данного режима, так как при кодировании низкоскоростных потоков

отсечение шумов происходит по величине площади на кривой зависимости интенсивность-частота (скорость).

2. Отсутствует aliasing-эффект, так как обработка доплеровского сигнала, в данном случае не включает анализ скорости.

3. Метод обладает низкой зависимостью от доплеровского угла и позволяет кодировать потоки перпендикулярные направлению ультразвукового луча (Лелюк В.Г., 2003).

4. ЭДК информативно отображает низкоскоростные, в том числе и разнонаправленные, потоки из близко расположенных сосудов.

Указанные особенности энергетического доплеровского картирования предоставляют возможность объективного качественного изучения низкоскоростного внутриорганного кровотока, исследования сети мелких сосудов (Jales R.M. и соавт., 2018).

Трехмерное статическое сканирование облегчает получение данных об энергетическом доплеровском картировании региона интереса или органа в целом, которые затем могут быть отображены с использованием различных способов визуализации, чтобы предоставить информацию о васкуляризации и перфузии тканей.

Таким образом, современные технологические возможности сформировали новый метод оценки кровоснабжения органа – трехмерное статическое энергетическое доплеровское картирование (three-dimensional power Doppler angiography, 3D-PDA или 3D-ЭДК) (Fleischer A.C. и соавт., 1999; Ohishi H. и соавт. 1998; Fenster A. и соавт., 1998; Welsh A.W. и соавт., 2001; Hirai T. и соавт. 1998; Pairleitner H. и соавт., 1999). Данный метод позволяет исследователю вручную или автоматически определять интересующий объем (region of interest, ROI) внутри области исследования, в котором можно провести количественную оценку индексов васкуляризации. Функция Shell Histogramm генерирует три показателя кровоснабжения зоны интереса.

1. Индекс васкуляризации (Vascularization Index, VI) является отношением числа цветных вокселей к общему числу вокселей, из которых состоит трехмерная эхограмма и отражает наличие кровеносных сосудов в ткани (Cansu A. и соавт., 2019).

2. Индекс потока (Flow Index, FI) представляет собой медиану яркости цветных вокселей: чем выше скорость кровотока, тем ярче энергетические доплеровские сигналы и тем соответственно больше значения индекса потока.

3. Индекс перфузии или васкуляризационно-поточковый индекс (Vascularization Flow Index, VFI) является соотношением средневзвешенного числа цветных вокселей к общему числу вокселей в трехмерной эхограмме (цветные и серошкальные воксели).

Измерение данных индексов возможно проводить с предварительно забранным объемом информации, работая уже с виртуальным пациентом. Программное обеспечение ультразвукового сканера, кроме возможности измерения сосудистых индексов в зоне интереса, предоставляет аппаратную возможность для исследования регионального кровотока и измерения аналогичных индексов в пределах окружающей области, посредством применения второго контура переменной толщины, который точно совпадает с первым (Nieuwenhuis L.L. и соавт., 2017). Толщина второго контура может определяться автоматически либо задаваться оператором.

Несмотря на то, что применение указанных измерений потенциально отражает степень васкуляризации, скорости потоков и перфузию тканей, указанные показатели являются индексами, и их точное отношение к истинному кровотоку требует детального исследования, но их можно считать определенным аналогом индексов резистентности и потока при исследовании в режиме импульсно-волнового доплеровского сканирования (Deane C., 2001)

Данный способ измерения показал высокую воспроизводимость при работе различных исследователей. Как правило, значительных различий

отмечено не было, надежность измерений была одинаково высокой во всех случаях (Stepniak A. и соавт., 2017). Повторение измерений проводят при наложении артефактов, что составляло единичные случаи в 40%, но адекватное получение данных было во всех случаях (Raine-Fenning N.J., Campbell B.K. и соавт., 2003).

Трехмерное энергетическое картирование кровотока является доступным, безопасным и удобным способом получения информации о состоянии кровотока в ткани или органе, не требующим использования контрастного вещества и не несущем лучевую нагрузку. Особую актуальность оно приобретает в ситуациях, когда информация о кровоснабжении приобретает принципиальное значение. С помощью данного метода исследования можно представить трехмерную структуру кровотока с отличной визуализацией мелких сосудов и границ васкуляризации (Liu M.J. и соавт., 2019).

Возможности количественного измерения кровотока и распределения кровеносных сосудов в интересующих структурах повышают уровень точности и чувствительности в сравнении с традиционным ультразвуковым исследованием. Данный метод УЗИ обеспечивает новый подход к оценке кровоснабжения опухолей и предоставляет большие возможности изучения распределения внутриопухолевых кровеносных сосудов и нормализации кровоснабжения опухолевых структур в случаях неоперативного их лечения (Wang H. и соавт., 2020). Индексы кровоснабжения могут быть предиктором опухолевой трансформации (El-Sharkawy M. и соавт. 2016; Pandey H. и соавт., 2018; Zhang Y. и соавт., 2019). Оценка индексов кровоснабжения позволяет предугадывать возможность массивного кровотечения из зоны оперативного вмешательства (Liu J. и соавт., 2018). Данные о возможностях трехмерного доплеровского картирования в диагностике индуцированных инсулином ЛГТ в настоящее время в литературных источниках не представлены.

Заключение. Представленные данные свидетельствуют о значительной распространенности ЛГТ в местах инъекций инсулина у больных СД, высокой медицинской, экономической и социальной значимости данной проблемы. Индуцированные инсулином ЛГТ отличаются значительным полиморфизмом клинических проявлений. Точность диагностики ЛГТ может быть существенно повышена с помощью УЗИ. Несмотря на большой объем работ, посвященных проблеме ЛГТ, ряд аспектов данной проблемы пока не получили должного внимания исследователей. Это касается взаимоотношений между морфологическими изменениями в ПЖК и ультразвуковыми характеристиками ЛГТ, взаимосвязей между характеристиками ЛГТ и особенностями суточных колебаний уровня глюкозы. Отсутствуют стандартные протоколы ультразвуковой оценки мест инъекций инсулина у больных СД. Не изучены возможности современных технологий ультразвуковой диагностики (КЭГ, трехмерного статического энергетического доплеровского картирования) в диагностике ЛГТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Дизайн: одномоментное (поперечное) одноцентровое исследование.

Схема дизайна исследования представлена на рис. 2.1.1.



Рисунок 2.1.1 – Дизайн исследования.

Подбор пациентов осуществлялся в соответствии со следующими критериями включения и исключения.

Критерии включения:

1. Наличие информированного согласия в письменном виде на участие в исследовании.
2. Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше.
3. Диагноз СД 1 и 2 типа, установленный по критериям ВОЗ (1999).
4. Инсулиноterapia на протяжении последних 3-х месяцев или более на момент включения в исследование.

Критерии исключения:

1. Другие специфические типы СД.
2. Терапия какими-либо иными препаратами для подкожного введения (кроме инсулина).
3. Наследственные липодистрофии.
4. Беременность.
5. Терминальная стадия хронической болезни почек, лечение программным гемодиализом, трансплантация почки в анамнезе.
6. Злокачественные новообразования.
7. Диффузные болезни соединительной ткани.
8. Системный амилоидоз.

Этические принципы. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией всемирной медицинской ассоциации (с изменениями, внесенными на 59-ой Генеральной Ассамблее ВМА в Сеуле в октябре 2008 года). Проведение клинического исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИКЭЛ (протокол №115 от 24.12.2015 г.). Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

2.2. Клиническая характеристика обследованных больных

В исследование включено 124 пациента, 42 мужчин и 82 женщины, в возрасте от 18 до 83 лет (медиана 60 лет, 25-й и 75-й процентиль - 39 и 67 лет соответственно). Из них 47 пациентов имели диагноз СД 1 типа и 77 пациентов СД 2 типа. Среди обследованных нормальную массу тела имели 38 человек, 22 человека – избыточную массу тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²), 64 - ожирение. Индекс массы тела (ИМТ) варьировал от 19,0 до 47,5 кг/м² (медиана – 30,4 кг/м², 25-й и 75-й процентиль соответственно 24,3 и 37,0 кг/м²).

Длительность СД составила от 3-х месяцев до 52-х лет (медиана – 16 лет, 25-й и 75-й процентиль - 11 и 23 года соответственно). Длительность инсулинотерапии составляла от 3-х месяцев до 46 лет (медиана – 10 лет, 25-й и 75-й процентиль - 4 и 16 лет соответственно). Большинство обследованных пациентов имели нецелевые показатели гликемии, гликированного гемоглобина (табл. 2.1.1). Средний уровень (медиана) HbA1c составил 8,8%.

Терапия, которую получали пациенты с СД 1 и 2 типа, включенные в исследование, графически представлена на рис. 2.1.1 и 2.1.2 соответственно. Все пациенты с СД 1 типа получали базис-болюсную инсулинотерапию, 40 человек – в режиме множественных инъекций инсулина (МИИ), 7 – в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ). 37 и 36 человек соответственно получающих инсулин в режиме МИИ, вводили генно-инженерные аналоги инсулина человека пролонгированного и ультракороткого действия. Значительно реже применялся NPH-инсулин и инсулин человека короткого действия (ИЧКД). Пациенты, находившиеся на помповой инсулинотерапии, применяли инсулин аспарт (n=5) или глулизин (n=2).

Таблица 2.1.1 – Метаболические показатели у пациентов СД 1 и 2 типа, включенных в исследование

Признак	СД 1 типа (n=47)	СД 2 типа (n=77)	P-value
HbA1c, %	8,86 (7,62; 9,94)	8,81 (7,92; 10,24)	0,82
Средняя гликемия натощак при поступлении в клинику ¹ , ммоль/л	9,6 (7,8; 12,1)	9,8 (8,5; 11,95)	0,88
Средняя гликемия через 2 ч после еды при поступлении в клинику ¹ , ммоль/л	10,1 (6; 13)	12,85 (10,8; 15,1)	0,0006
Средняя гликемия натощак перед выпиской ¹ , ммоль/л	6,95 (6,2; 8,4)	7 (6; 8)	0,14
Средняя гликемия через 2 часа после еды перед выпиской ¹ , ммоль/л	8 (6,8; 10)	9,1 (7,95; 10)	0,28
Общий холестерин, ммоль/л	5,25 (4,1; 6,03)	5,27 (4,75; 6,14)	0,4
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,26; 1,71)	1,17 (1,04; 1,38)	<0,0001
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,39 (2,54; 3,94)	3,28 (2,78; 4,14)	0,6
Триглицериды, ммоль/л	0,99 (0,75; 1,71)	1,84 (1,3; 2,65)	<0,0001
Мочевая кислота, ммоль/л	4,59 (4; 5,9)	5,81 (4,73; 6,23)	0,12
Креатинин, мкмоль/л	87,37 (75,9; 95)	88,9 (77; 104,8)	0,09
СКФ ² , мл/мин/1,73 м ²	84 (75; 96)	68 (54; 84)	<0,0001

Примечания: данные представлены как медианы, 25-е и 75-е процентиля;¹ - усредненные данные за 3 дня; ² СКФ - скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ, 2009).

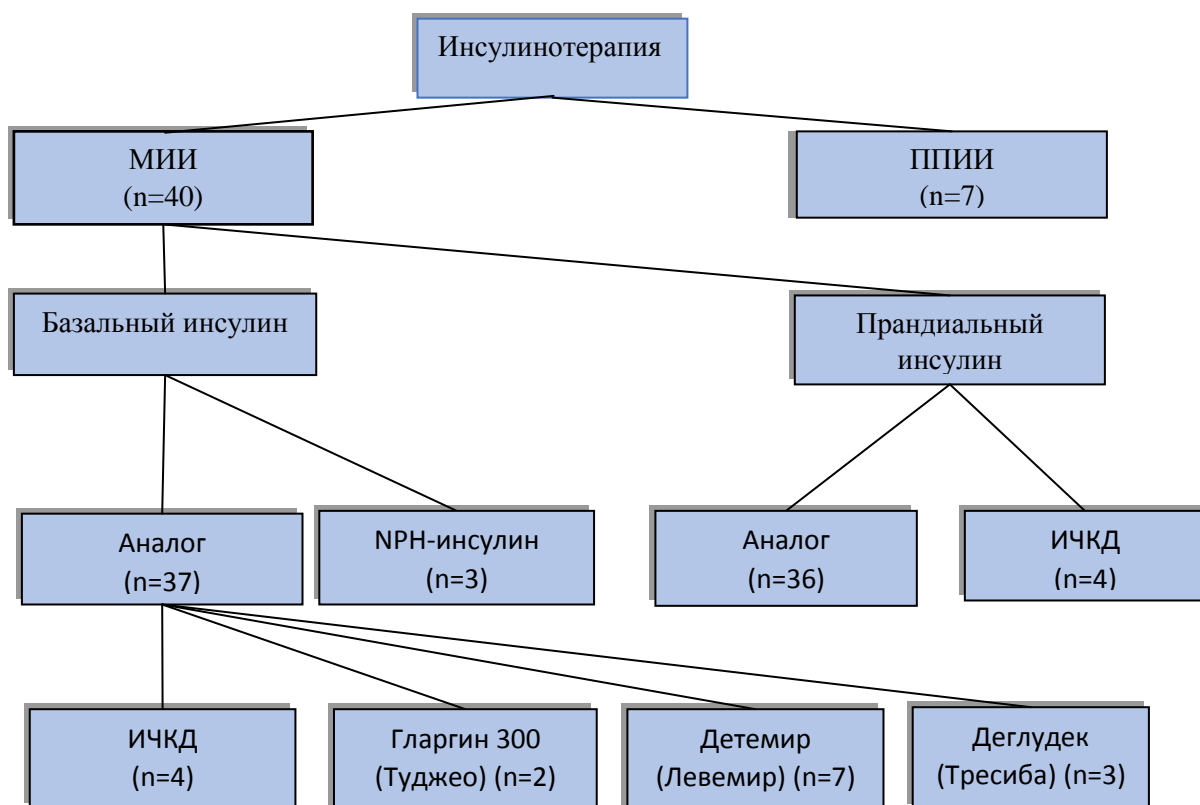


Рисунок 2.1.1. Инсулиноterapia у больных СД 1 типа, включенных в исследование.

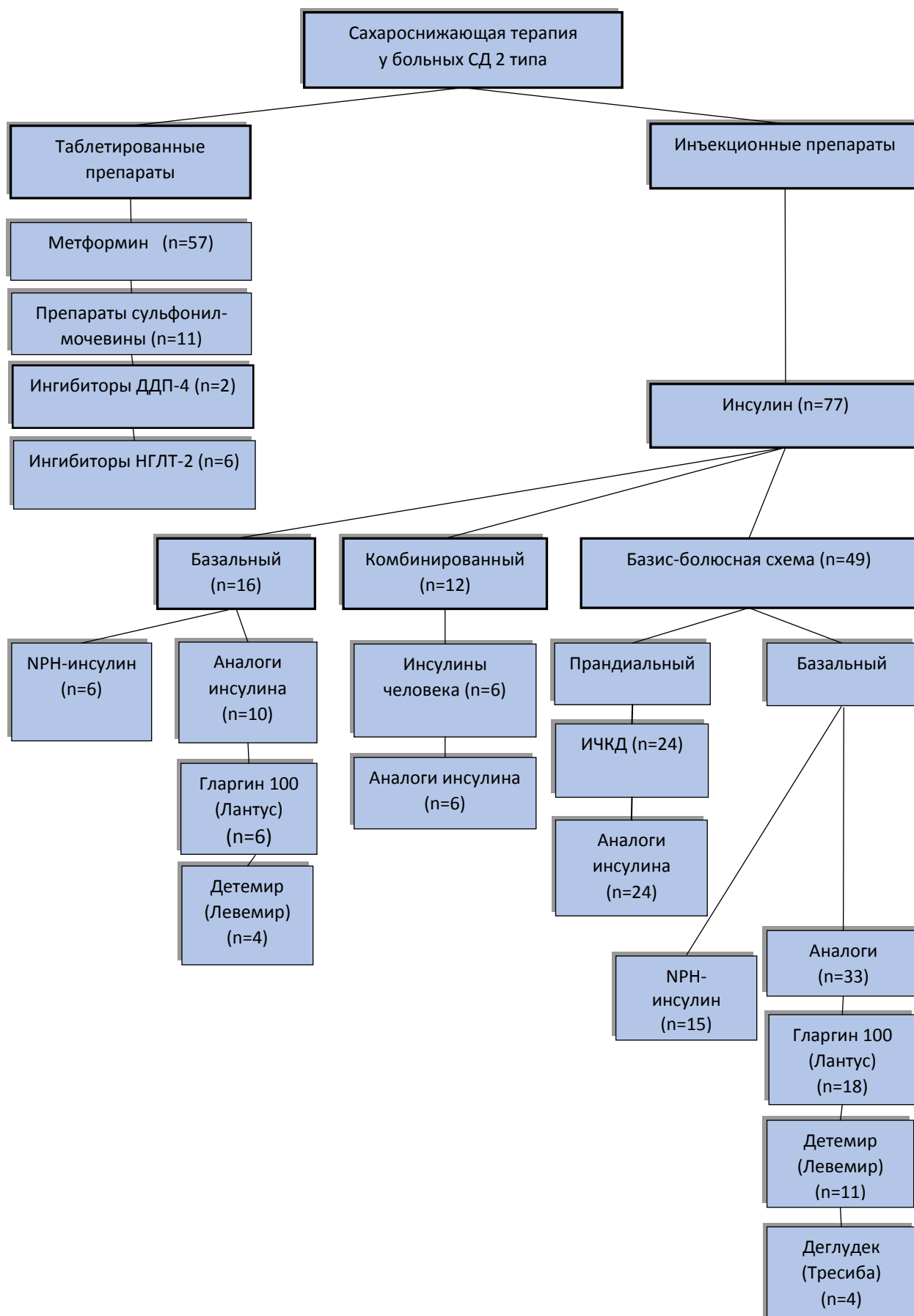


Рисунок 2.1.2. Сахароснижающая терапия у больных СД 2 типа, включенных в исследование.

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 (ИЧКД и NPH-инсулин в соотношении 30/70) и 6 человек – комбинацию инсулинов аспарт и NPH (инсулин Новомикс). 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 комбинировалась с метформином (n=47), препаратами сульфонилмочевины (n=11), ингибиторами ДПП-2 (n=2), ингибиторами НГЛТ-2 (n=6).

Клиническая характеристика обследованных больных в зависимости от типа СД представлена в табл. 2.1.2. Как видно из таблицы, медиана суточной дозы инсулина составила 53 ЕД при обоих типах СД, однако диапазон применяемых доз ожидаемо оказался больше у больных СД 2 типа (от 0,1 до 2 ЕД/кг/сут).

У пациентов с СД 1 типа диабетическая ретинопатия обнаружена в 29 случаях, хроническая болезнь почек 1-3 стадии – в 18, артериальная гипертензия – у 14, ишемическая болезнь сердца – у двух, макроангиопатия нижних конечностей – в трех, неалкогольная жировая болезнь печени – в 16, диабетическая нейропатия – у 26, дислипидемия – у 25. С учетом осложнений и сопутствующих заболеваний, 11 пациентов получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 3 – блокаторы рецепторов ангиотензина II, 5 – бета-блокаторы, 2 – диуретики, 2 – антагонисты кальция. Дезагреганты принимали 7 обследованных. Статины в

постоянном режиме до поступления в стационар получали 4 пациента, один из них принимал комбинацию статинов и фибратов.

Таблица 2.1.2 – Клиническая характеристика пациентов с СД 1 и 2 типа, включенных в исследование

Признак	СД 1 типа (n=47)	СД 2 типа (n=77)	P-value
Возраст, годы	37 (28-52)	64 (60-68)	<0,0001
Длительность СД, годы	15 (10; 23)	16 (11; 23)	0,34
Длительность инсулинотерапии, годы	15 (10; 23)	6 (3; 13)	0,0001
Суточная доза инсулина, ЕД	53 (42; 68)	53 (34; 76)	0,76
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	0,72 (0,6; 0,87)	0,58 (0,4; 0,8)	0,008

Примечания: данные представлены как медианы, 25-е и 75-е процентиля.

Среди больных с СД 2 типа диабетическая ретинопатия выявлена у 40 больных, хроническая болезнь почек 1-3 стадии – у 44, артериальная гипертензия – у 72, ишемическая болезнь сердца – у 39, в том числе инфаркт миокарда в анамнезе – у 13, острое нарушение мозгового кровообращения – у 10, макроангиопатия нижних конечностей – у 12, неалкогольная жировая болезнь печени – у 57, периферическая нейропатия – у 76, автономная нейропатия – у 43, дислипидемия – у 74.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента получали 27 человек, блокаторы рецепторов ангиотензина II – 32, бета-блокаторы – 39, диуретики – 33, пациентов, антагонисты кальция – 31, антигипертензивные препараты центрального действия – 5 человек. Дезагреганты принимали 54 пациента. Статины в постоянном режиме до госпитализации получали 28 обследованных, фибраты – 5, комбинацию статинов и фибратов – один пациент.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Общеклинические 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.). Структурированная информация по каждому пациенту собиралась в соответствии с базой данных «Регистр больных сахарным диабетом эндокринологического отделения научно-исследовательской клиники» (Свидетельство о регистрации №2019621673 от 10.10.2019; Климонтов В.В. и соавт., 2019).

У всех пациентов, включенных в исследование, проводился подробный сбор предъявляемых жалоб, выяснение анамнеза заболевания, анамнеза жизни, выявление факторов риска развития СД, факторов риска развития ЛГТ.

Углеводный обмен оценивали на основании уровня HbA_{1c}, показателей гликемии в капиллярной крови натощак и через 2 часа после еды, а также в 3 часа ночи. Уровень HbA_{1c} был определен методом иммунотурбидиметрии (аппарат “*Beckman-Coulter AU-480*”, Япония).

Комплекс лабораторного обследования включал общий анализ крови; общий анализ мочи; исследование мочевого осадка; определение уровня креатинина в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI, 2009); исследование мочевой кислоты. Липидный обмен оценен при помощи параметров общего холестерина,

триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП. Экскреция альбумина с мочой оценивалась на основании отношения альбумин/креатинин утренней мочи (АКМ). Концентрацию альбумина определяли иммунотурбидиметрическим методом (прибор “MindrayBS-120”, Китай).

Выявление осложнений СД включало ряд обязательных исследований: ультразвуковое дуплексное исследование артерий нижних конечностей; ультразвуковое дуплексное исследование артерий головы и шеи; оценку лодыжечно-плечевого индекса; офтальмоскопию с расширенным зрачком; электрокардиограмму. В случае наличия клинических показаний план обследования был дополнен: ультразвуковым дуплексным исследованием почечных артерий; рентгеноконтрастной ангиографией артерий нижних конечностей; транскутанной оксиметрией; электрокардиограммой с нагрузочными тестами; суточным мониторингом электрокардиограммы по Холтеру; ультразвуковым исследованием сердца; сцинтиграфией желудка со стандартным завтраком, меченым $0,5-1 \text{ mCi}^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Функция бета-клеток поджелудочной железы оценивалась по результатам исследования базального и стимулированного уровня С-пептида в сыворотке крови, с помощью диагностической *in vitro* иммуноферментной (ИФА) тест-системы для количественного определения С-пептида в сыворотке или плазме крови человека *Mercodia C-peptide ИФА*.

Уровень антител к инсулину в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментной (ИФА) тест-системы *Orgentec Diagnostika GmbH*, Германия.

2.3.2. Специальные методы исследования

Исследование техники инъекций инсулина. Данные о технике инъекций были получены с помощью разработанного в клинике НИИКЭЛ– филиал ИЦиГ СО РАН опросника (Климонтов В.В., Булумбаева Д.М. 2016 г.). В него включены вопросы о режиме инсулинотерапии, виде применяемого инсулина, 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.

Осмотр и пальпация мест инъекций инсулина. Визуальный осмотр и пальпация зон введения инсулина проводилась при помощи стандартизированной методики. Проводилось системное, последовательное обследование всех областей, применяемых для инъекций инсулина. Визуальный осмотр проводился в условиях как прямого, так и тангенциального (под углом) освещения, в положении лежа и стоя. При пальпации ПЖК применялась комбинация различных техник – медленных круговых и вертикальных движений, повторных горизонтальных движений кончиками пальцев в тех же областях, повторная пальпация с постепенным усилением надавливания. При подозрении на участок ЛГТ подтверждение производилось при помощи формирования кожной складки, которая оказывалась более крупной, в сравнении с симметричным участком неизменной ПЖК.

Участки ЛГТ фиксировались на схеме (рис. 2.3.1).

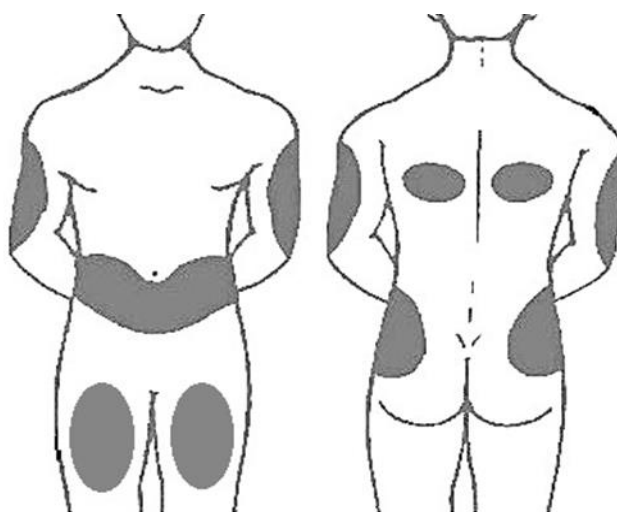


Рисунок 2.3.1 – Оценка мест введения инсулина.

Ультразвуковое исследование мест инъекций инсулина. УЗИ областей инъекций проводилось по унифицированному протоколу. 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 предполагал измерение толщины кожи, ПЖК, определение наличия участков ЛГТ, глубины их залегания, максимальных размеров ЛГТ, их акустических характеристик – эхогенности, однородности, контуров образования. Оценивались качественные характеристики жесткости, количественные характеристики жесткости и кровоснабжения участка ЛГТ.

При проведении УЗИ, по аналогии с физикальным осмотром, проводилось исследование всех областей введения инсулина, какой-либо специальной подготовки к исследованию не проводили.

При проведении УЗИ пациента располагали в положении лежа, на твердой ровной поверхности для обеспечения одинаковых условий проведения осмотра с прочими участниками исследования. С учетом

рекомендаций по стандартизированной методике компрессионной эластографии, принципиально важным положением считали расположение плоскости сканирования датчика строго перпендикулярно плоскости исследования и ориентацию плоскости рабочей поверхности датчика параллельно плоскости исследования (Борсуков А.В. и соавт., 2017).

При исследовании применялась программа осмотра поверхностно расположенных структур, с применением настроек для улучшения визуализации – максимального разрешения для данного режима сканирования, с установкой единичной фокальной зоны на глубину, соответствующую длинам применяемых инъекционных игл, с активацией режима тканевой гармоники для повышения контраста изображения в В-режиме.

С целью исключения случаев гипердиагностики фибролипом ПЖК, оценивали глубину залегания участков ЛГТ, толщину кожи и толщину клетчатки в зоне интереса (рис. 2.3.2).

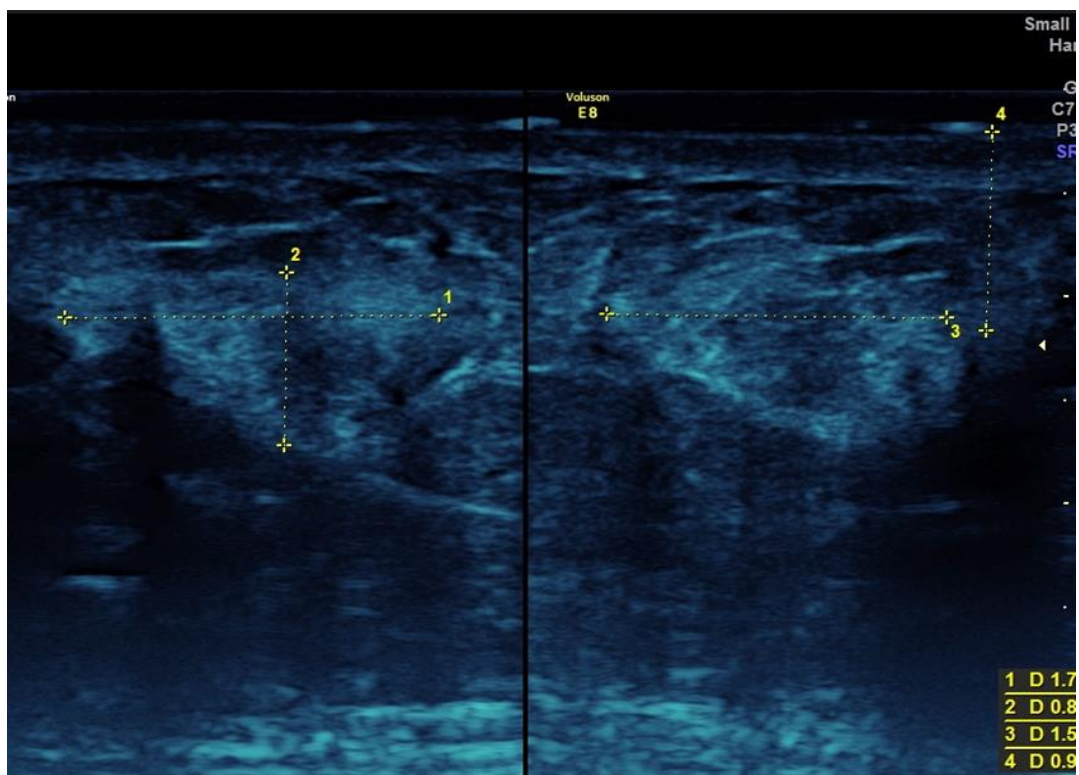


Рисунок 2.3.2 – Участок ЛГТ (измерение трех максимальных размеров в двух ортогональных плоскостях) повышенной эхогенности с неровным четким контуром, расположенный в передней брюшной стенке в зоне инъекции инсулина. Сканирование в В-режиме с псевдоцветизацией. Пациентка М., 72 года, СД 2 типа в течение 35 лет, длительность инсулинотерапии 23 года, суточная доза 30 ЕД.

После проведения исследования в В-режиме, далее проводилось сканирование в режиме КЭГ. Согласно рекомендациям по стандартизованной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, внеорганных образований и при эндосонографии (Борсуков А.В. и соавт., 2017) выбирались размеры окна интереса - при наличии нескольких участков ЛГТ для оценки выбирали тот участок, у которого глубина залегания составляла менее половины минимального размера участка. Для улучшения визуализации и стандартизации исследования так же, как и при сканировании в В-режиме, диапазон принимаемых частот режима эластографии устанавливали на режим сканирования с максимальным разрешением (Frequency Resolution). При исследовании использовали два активных окна, с целью обеспечения

максимальной точности – стандартное изображение в В-режиме и изображение в режиме цветового кодирования участков различной жесткости (рис. 2.3.3).

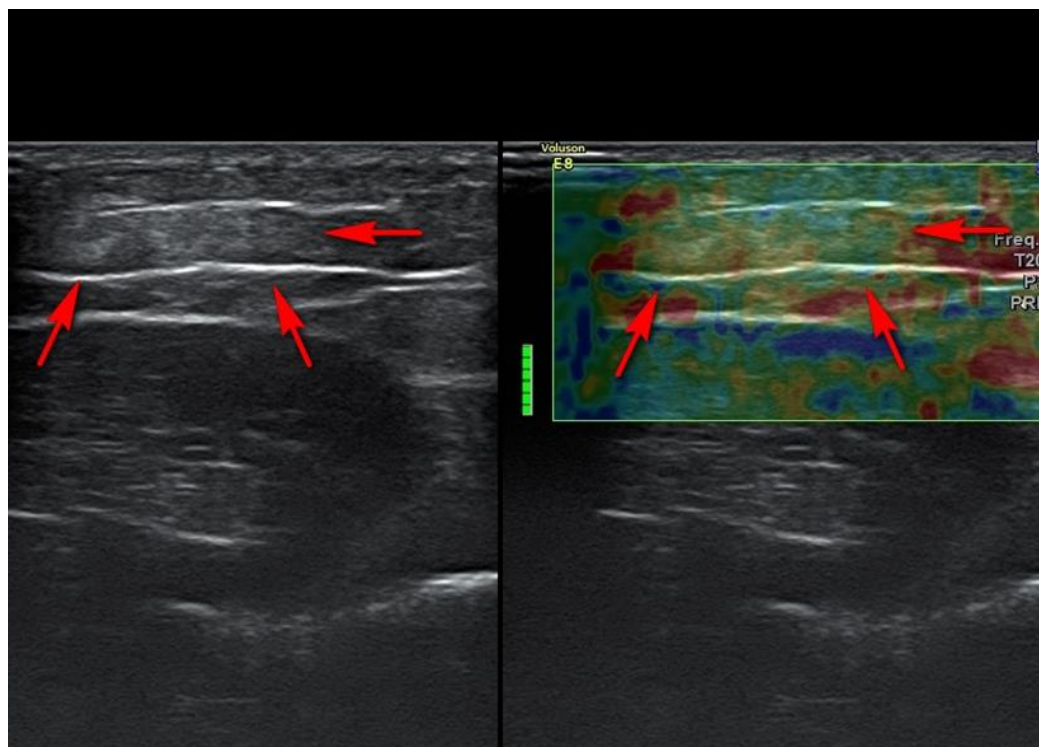


Рисунок 2.3.3 - Участок ЛГТ умеренно повышенной эхогенности с неровным нечетким контуром в ПЖК передней брюшной стенки. Слева – сканирование в В-режиме, справа – сканирование в режиме цветового кодирования участков различной жесткости (Real-Time Elastography). Оттенками синего и зеленого цветов окрашены участки повышенной жесткости (выделение стрелками). Пациентка Ф., 39 лет, больна СД 1 типа 11 лет, длительность инсулинотерапии 11 лет, суточная доза 76 ЕД.

Во время проведения эластографии в течение всего исследования следили за шкалой синхронизации компрессии датчиком со шкалой допустимых компрессионных движений strain-эластографии. Цветовую шкалу эластографии считали возможным оценивать при 5 и 6 степени качества эластографии (зеленое окрашивание шкалы). При проведении исследования были ориентированы на участки цветовой карты, кодированные синим цветом (сравнительно более жесткие участки). При исследовании добивались максимального соответствия зон ЛГТ в В-режиме

и режиме эластографии. После оценки цветовой шкалы эластографии выполняли полуколичественное измерение индекса жесткости ЛГТ, в сравнении с окружающей не измененной ПЖК. Визуализацию указанных участков контролировали также в режиме двух активных окон – изображения в В-режиме и изображения в режиме эластографии. После фиксации изображения необходимого качества (максимально четкая визуализация участка ЛГТ и 5 либо 6 ступень качества эластографии), поля измерения, в виде круга, устанавливали в проекции участка ЛГТ и окружающей не измененной ПЖК. Контрольное поле измерения располагали в клетчатке на уровне зоны интереса. В случае расстояния между участком липогипертрофии и датчиком, менее чем половины минимального размера зоны интереса контрольные поля измерения располагали дистальнее условной линии разделения.

Завершающим этапом было исследование в режиме трехмерного статического энергетического доплеровского картирования, с последующим забором информации о кровоснабжении с помощью программы объемного сканирования. При сканировании в В-режиме с активированным режимом энергетического доплеровского картирования (дуплексный режим) активировали программу объемного сканирования, и собирали необходимый набор объемных данных. Полученную таким образом информацию далее интерпретировали с помощью программного обеспечения VOCAL™, установленного в ультразвуковом сканере Voluson® E8 Expert. После активации данной опции с учетом, в большинстве случаев, сложной неправильной формы участка ЛГТ с одновременным наличием полициклических контуров и ангуляций, производили их ручное оконтуривание. Ось оконтуриваемого участка располагали таким образом, чтобы она проходила через центр объемного изображения. Плоскость изображения, в которой происходило вращение вокруг фиксированной оси, выбирали таким образом, чтобы получаемая зона оконтуривания имела наибольшее соответствие сложной форме участка ЛГТ. Учитывая сложность

геометрии участка ЛГТ выбирали шаг поворота плоскости или ступеней вращения. При простой форме участка шаг поворота выбирали 30°, проводилось 6 трассировок. При сложной форме шаг поворота составлял уже 15° и было проведено 12 трассировок (рис. 2.3.4).

После оконтуривания зоны интереса производили аппаратное вычисление индексов объемного кровотока: индекса васкуляризации (VI), индекса потока (FI), индекса васкуляризационно-потокowego или перфузии (VFI). Для оценки индексов кровоснабжения ЛГТ применяли программную функцию – определение контура оболочки (геометрии оболочки) Shell OFF (оболочка выключена). Расчет гистограммы объема, в данном случае, производился только в пределах очерченного контура (в пределах только зоны поражения). В данном случае отображались воксели, являющиеся частью указанной геометрии оболочки (участка ЛГТ). Воксели, находящиеся вне контура оболочки, не отображались в реконструированном изображении объема.

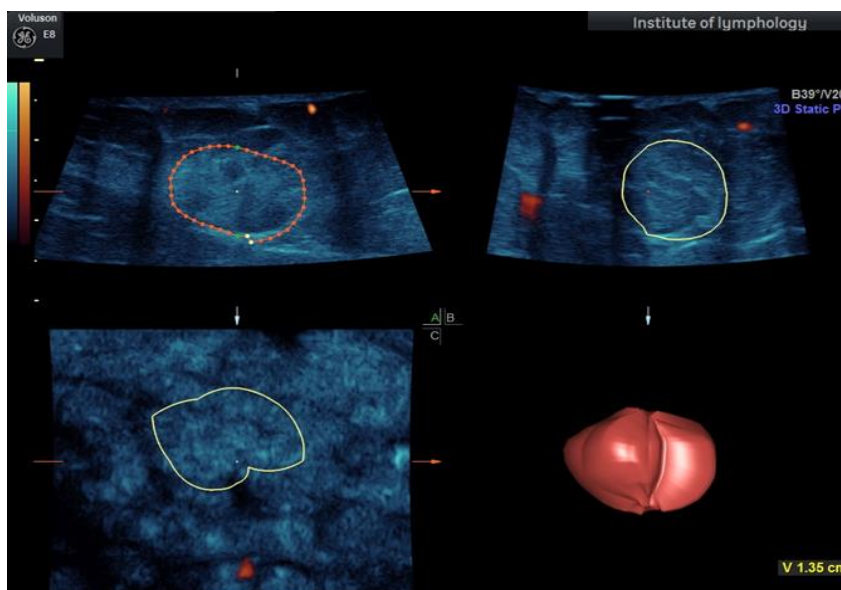


Рисунок 2.3.4 – Активированная программа VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis), ручное формирование контура вокруг очага поражения с шагом поворота 15°. Завершающая трассировка зоны ЛГТ. Пациентка О., 48 лет, СД2 типа в течение 15 лет, длительность инсулинотерапии 4 года, суточная доза инсулина 44 ЕД.

Для расчета аналогичных показателей неизменной ПЖК использовали программную опцию – автоматическое аппаратное определение контура оболочки (геометрии оболочки) Shell Outside (внешняя оболочка) (рис.2.3.5).

В данном случае измерение производилось в зоне, очерченной вокруг указанного контура оболочки, вне пределов первичного контура (участка ЛГТ). Программное обеспечение предоставляло возможность выбора толщины указанного контура оболочки. В нашем случае толщина оболочки устанавливалась в пределах 8-10 мм, в зависимости от глубины залегания ЛГТ.

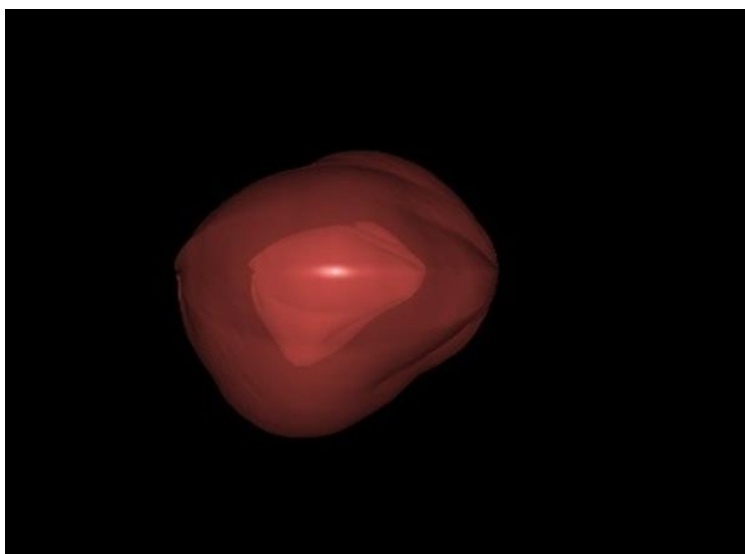


Рисунок 2.3.5 – Активированная программа VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis), автоматическое (аппаратное) формирование виртуальной оболочки вокруг контура очага поражения.

Морфологическое исследование участков ЛГТ. С целью уточнения степени выраженности и соответствия клинических данных и локальных морфологических изменений в областях ЛГТ, проведена трепан-биопсия ПЖК под контролем ультразвуковой навигации у 16 пациентов, в инструментально верифицированных участках. Биопсия проводилась в положении пациента лежа на спине или на боку, после обработки

операционного поля 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата и проведения прямой местной инфильтрационной анестезии кожи и ПЖК. В течение всей манипуляции осуществлялся постоянный ультразвуковой контроль за положением биопсийной иглы. Материал забран с использованием многоразового автоматического пробоотборника (биопсийного пистолета) “BARD MAGNUM” производства C.R. BARD, INC. (USA) с регулируемой глубиной пенетрации биопсийной иглы. Нами применялись биопсийные иглы гильотинного типа диаметром 14G (внешний диаметр 2,1 мм). Длина забираемого образца ткани составляла 15 мм. После проведенной манипуляции и ультразвукового контроля зоны биопсии с целью исключения постманипуляционных осложнений, на кожу накладывалась асептическая повязка. Забранный таким образом гистологический материал фиксировался в нейтральном (забуференном до pH 7,0) 10% растворе формалина.

Морфологическое исследование включало световую и электронную микроскопию. Срезы для светооптических исследований окрашивали гематоксилином и эозином. Для электронной микроскопии готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрашивали толуидиновым синим. Помимо адипоцитов, объектом изучения являлись прослойки соединительной ткани, сосуды. Ультратонкие срезы толщиной 70-100 нм готовили на ультратоме LKB – 8800, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитрата свинца. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM 1010 (*Jeol*, Япония).

Светооптическое исследование выполнено при научно-методическом консультировании зав. лабораторией функциональной морфологии лимфатической системы НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН к.м.н. М.А. Травина, электронная микроскопия – зав. лабораторией ультраструктурных исследований НИИКЭЛ-филиала ИЦиГ СО РАН д.б.н. Н.П. Бгатовой.

Мониторинг уровня глюкозы и оценка параметров ВГ. У всех больных, участвовавших в исследовании, были определены 4 параметра ВГ: средняя амплитуда колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glucose Excursions, MAGE), индекс лабильности (Lability Index, LI); индекс риска гипергликемии (High Blood Glucose Index, HBGI), индекс риска гипогликемии (Low Blood Glucose Index, LBGI). Параметры ВГ рассчитывали с помощью калькулятора Easy GV 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) был проведен углубленный анализ ВГ и анализ времени в целевом диапазоне (Time In Range, TIR), диапазоне гипергликемии (Time Above Range, TAR), диапазоне гипогликемии (Time Below Range, TBR), по данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ). Длительность мониторинга составляла от трех до семи дней. НМГ в режиме реального времени (НМГ-РВ) проводился с использованием инсулиновых помп *Medtronic Paradigm MMT 722*, *Medtronic Paradigm Beo 754* (“Medtronic”, США), результаты обрабатывали с помощью программы *CareLinkPro™* (Medtronic, США). «Слепой» (профессиональный) НМГ выполнен с использованием системы для мониторинга *Medtronic iPro2* (“Medtronic”, США). Оценивали следующий комплекс показателей ВГ: стандартное отклонение (Standard Deviation, SD); коэффициент вариации (Coefficient of Variation, CV); MAGE; LI; 2-х часовой индекс длительной гипергликемии (Continuous Overlapping Net Glycolic Action, CONGA-2); HBGI; LBGI; скорость изменения гликемии (Mean Absolute Glucose, MAG). Среди указанных индексов SD, CV, LI отражают общую ВГ, MAGE – амплитуду колебаний, CONGA-2 и HBGI наиболее чувствительны к гипергликемии, LBGI – к гипогликемии, MAG позволяет судить о скорости изменений уровня глюкозы (Климонтов В.В., Мякина Н.Е., 2014, 2016). Параметры TIRs оценивали с

помощью программы *Sakharok* (доступ: <https://files.fm/f/2hcme7fv>) (Myakina N.E. et al., 2018), параметры ВГ – с помощью калькулятора EasyGV v. 9.0 (Hill N. et al., 2011).

2.4. Статистический анализ

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. Так как распределение большинства изучаемых признаков было отличным от нормального, применены методы непараметрической статистики.

Расчет размера выборки (минимального числа наблюдений) проводился с использованием программы Statistica 13.0 (Dell, США), с учетом принципов планирования исследования (Петри А., 2015; Ланг Т.А., 2016) и обобщенных данных литературы о распространенности ЛГТ среди больных СД (глава 1.4.1). Проведен расчет минимального количества пациентов для следующей гипотезы: проведение УЗИ мест инъекций инсулина позволяет дополнительно к пальпации выявить участки ЛГТ не менее чем у 15% больных СД. Для расчета минимального числа наблюдений для проверки гипотезы использованы следующие параметры: исходная доля больных – 50%, итоговая доля больных – 65%, уровень значимости $\alpha < 0,05$, мощность $1-\beta=90\%$. При расчете выборки был выбран односторонний критерий в виду 100% выявления по УЗИ пальпируемых участков ЛГТ. Рассчитанное минимальное значение числа наблюдений при заданных параметрах – 90 человек.

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%-го 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая и морфологическая характеристика зон липогипертрофии в местах инъекций инсулина у больных СД

Распространенность и характеристика участков ЛГТ по данным физикального исследования. Оценка зон инъекций инсулина у больных СД, включенных в исследование, с помощью визуального осмотра и методической пальпации, выявила участки уплотнения, соответствующие местам введения инсулина, у 84-х (67,7%) человек. Распространенность пальпаторно выявляемых ЛГТ составила 74,4% (n=35) при СД 1 типа и 63,6% (n=49) – при СД 2 типа. Липоатрофии не обнаружены ни в одном случае.

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, реже - в области боковой поверхности бедер и плеч (таб. 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Распределение участков ЛГТ, выявленных методом визуального осмотра и пальпации, по регионам введения инсулина

Локализация	Число пациентов	%
Брюшная стенка	47	56,0
Бедро	32	38,0
Плечо	4	4,8
Ягодицы	1	1,2

Пациенты с пальпаторно определяемыми участками ЛГТ отличались от больных с визуально неизменными местами инъекций инсулина

достоверно большей длительностью СД и инсулинотерапии, а также большей суточной дозой инсулина (табл. 3.1.2). Средняя суточная доза оказалась больше в среднем на 11 ЕД (0,1 ЕД/кг) в группе пациентов с ЛГТ. Как видно из таблицы, различия в дозах между группами пациентов с ЛГТ и без ЛГТ определялись разницей в дозах прандиального инсулина.

Таблица 3.1.2 - Клиническая характеристика больных СД в зависимости от наличия пальпаторно выявляемых участков ЛГТ в местах инъекций инсулина

Параметр	Больные без ЛГТ (n=40)	Больные с ЛГТ (n=84)	P-value
Возраст, годы	61 (40; 68)	59 (38; 67)	0,33
ИМТ, кг/м ²	30,8 (22,2; 37)	29,9 (24,4; 37,3)	0,65
ОТ/ОБ	0,79 (0,76; 0,99)	0,92 (0,86; 0,98)	0,38
Длительность СД, годы	12 (6,5; 20)	16 (12; 26)	0,02
Длительность инсулинотерапии, годы	5 (3; 11,5)	11,5 (6; 18)	0,001
Суточная доза инсулина, ЕД	45 (31; 56)	56 (40; 76)	0,01
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	0,60 (0,30; 0,80)	0,70 (0,50; 0,89)	0,02
Суммарная суточная доза базального инсулина, ЕД	29 (19; 34,5)	28 (20; 40)	0,73
Суммарная суточная доза короткодействующего инсулина, ЕД	20 (14; 34)	30 (22; 40)	0,01

Данные представлены как медианы, 25-е и 75-е процентиля.

Не выявлено различий между двумя группами больных по возрасту, ИМТ, соотношению ОТ/ОБ.

При отдельном 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 ($p=0,06$). Полученные результаты согласуются с данными литературы о длительности инсулинотерапии как факторе риска развития ЛГТ в зонах инъекций. Все пациенты, получавшие инсулин более 5 лет, имели пальпируемые участки ЛГТ в зонах инъекций. В нашем исследовании 39 больных имели длительность инсулинотерапии до 5 лет включительно. В этой подгруппе участки ЛГТ выявлены при физикальном исследовании у 18 человек (46%). Наименьшая длительность инсулинотерапии при наличии ЛГТ составила 3 месяца. У четырех из девяти больных с длительностью инсулинотерапии до года выявлены участки ЛГТ. Таким образом, ЛГТ могут формироваться достаточно быстро, уже в течение первого года лечения инсулином.

Распространенность ЛГТ в зависимости от режима инсулинотерапии представлена в табл. 3.1.3. Наиболее часто участки ЛГТ встречались у пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии, включая и больных на ПШИИ. Несколько реже наблюдали ЛГТ в местах инъекций у больных, получающих только базальный инсулин и фиксированные смеси инсулинов.

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, $\chi^2=0,004$). Однако, данные различия могли объясняться разницей в длительности инсулинотерапии, которая в группе больных на аналогах оказалась значительно выше: 13,5 (7; 20) и 8 (5; 13) лет соответственно, $p=0,008$. Различий в распространенности ЛГТ между пациентами,

получающими НРН-инсулины и базальные аналоги инсулина, не выявлено ($\chi^2=0,37$).

Таблица 3.1.3 – Распространенность пальпаторно определяемых участков ЛГТ в зонах инъекций инсулина у больных СД на разных режимах инсулинотерапии

Режим инсулинотерапии	Всего больных	Число больных с ЛГТ	%
Базис-болюсная инсулинотерапия			
• Режим МИИ	88	64	73%
• Режим ППИИ	8	6	75%
Базальный инсулин	16	9	56%
Фиксированные смеси инсулинов	12	5	42%

Достоверные различия в общей суточной дозе инсулина, в том числе при пересчете на массу тела, а также в суточной дозе короткого/ультракороткого инсулина выявлены у больных СД 2 типа ($p=0,009$, $p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно). ИМТ в группе больных СД 2 типа с ЛГТ также демонстрировал тенденцию к повышению, не достигшую, однако, степени статистической значимости (34,6, 29,2-41 кг/м² в сравнении с 32,6, 28,2-37,5 кг/м², $p=0,12$).

Связь между характеристиками инсулинотерапии и наличием пальпаторно определяемых ЛГТ протестирована в модели многофакторного дискриминантного анализа. В качестве потенциальных предикторов в модели выступали тип СД, длительность инсулинотерапии, дозы базального и прандиального инсулина, режим инсулинотерапии. В этом виде анализа доза короткодействующего инсулина была наиболее значимым предиктором наличия пальпаторно определяемых ЛГТ (параметры модели: $p=0,04$, точность распознавания 73,6%).

Больные с ЛГТ в местах инъекций не отличались от остальных пациентов по уровню HbA1c, гликемии натощак и после еды, величине индексов MAGE, LI, HBGI (табл. 3.1.4). Значения LBGI при этом были большими у больных с пальпаторно определяемой ЛГТ. При анализе показателей липидного обмена обнаружен более низкий уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП у больных с ЛГТ, что может объясняться более частым применением гиполипидемической терапии (статинов) в данной группе больных; уровень холестерина ЛПВП и триглицеридов не отличался между группами. При отдельном анализе больных СД1 и 2 типа значимые различия по уровню общего холестерина наблюдались только у больных СД 1 типа ($p=0,008$). Наличие пальпаторно выявляемых ЛГТ не было ассоциировано с уровнем мочевой кислоты, функцией почек, показателями гемостаза и альбуминурией у больных СД 1 и 2 типа. Прослеживалась тенденция к более высокому уровню С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, у больных СД с ЛГТ.

Таблица 3.1.4 – Биохимические параметры сыворотки крови и мочи у больных СД в зависимости от наличия пальпаторно выявляемых участков ЛГТ в местах инъекций инсулина

Параметр	Больные без ЛГТ (n=40)	Больные с ЛГТ (n=84)	P-value
НbA1c, %	8,8 (7,7; 10,5)	8,8 (7,8; 10)	0,93
Гликемия натощак*, ммоль/л	9,9 (8,8; 12,1)	9,8 (8,3; 12)	0,81
Гликемия через 2 часа после еды*, ммоль/л	12,8 (10,9; 14,7)	12,0 (8,6; 14,8)	0,18
MAGE, ммоль/л	4,7 (3,2; 5,7)	4,3 (3,3; 5,6)	0,99
LI,	3,4 (1,6; 4,8)	2,4 (1,4; 4,4)	0,48
HbG1, усл. ед.	11,6 (7,1; 15,8)	9,7 (5,8; 15,9)	0,5
LBG1, усл. ед.	0,06 (0; 0,89)	0,37 (0; 3,24)	0,04
Общий холестерин, ммоль/л	5,8 (4,9; 6,8)	5,0 (4,2; 5,9)	0,01
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,6 (2,5; 4,3)	3,2 (2,6; 3,7)	0,03
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,1; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)	0,75
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (1,11; 2,13)	1,37 (0,94; 2,21)	0,59
Мочевая кислота, ммоль/л	293 (225; 357)	303 (237; 380)	0,42
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	74 (64; 87)	79 (61; 89)	0,77
С-реактивный белок, мг/л	2,7 (1,2; 3,4)	4,9 (1,2; 8,8)	0,06
Фибриноген, мг/л	4,2 (3,4; 4,7)	4,2 (3,3; 4,8)	0,99
РФМК, мг/дл	6,5 (3,5; 15)	8,5 (4; 14)	0,57
Д-димер, нг/мл	261 (240; 290)	258 (234; 298)	0,65
Альбумин/креатинин мочи, мг/г	0,9 (0,5; 3,8)	0,9 (0,5; 2,6)	0,99

Данные представлены как медианы, 25-е и 75-е процентиля. * усредненные данные за первые 3 дня пребывания в клинике.

Техника инъекций инсулина. Анализ техники инъекций инсулина проведен с помощью анкетирования у 82 больных СД, включая 27 пациентов с СД 1 типа и 55 - с СД 2 типа. Как видно из табл. 3.1.5, 48% пациентов с СД 1 типа использовали для введения инсулина как область живота, так и область бедер, в то время как большинство (60%) больных СД 2 типа вводили инсулин только в живот. Плечи и ягодицы как места введения инсулина использовались редко. Привычное введение инсулина в две анатомические области зафиксировано у 15 (55%) больных СД 1 типа и 20 (36%) больных СД 2 типа. Следовательно, более половины обследованных нами больных (57%) вводили инсулин в подкожную клетчатку только одной анатомической области. Распределение локализации ЛГТ, выявленных по данным пальпации, соответствовало предпочтениям пациентов в выборе мест инъекций инсулина.

Таблица 3.1.5 – Области тела и иглы, используемые для введения инсулина обследованными больными СД

Параметр		СД 1 типа (n=27)		СД 2 типа (n=55)	
		n	%	n	%
Область введения	Живот	9	33	33	60
	Живот и бедра	13	48	15	27
	Живот и руки	2	7,4	5	9
	Руки	2	7,4	2	3,6
	Ягодицы	1	3,7	0	0
Длина иглы	6 мм	10	37	15	27
	8мм	15	55	36	65
	более 8 мм	2	7,4	4	7,3

Большинство пациентов использовали для введения инсулина иглы длиной 8 мм. Иглы длиной 6 мм использовались реже, иглы длиной более 8 мм – в единичных случаях, иглы длиной 4 мм не использовались вообще. Таким образом, большая часть больных использовала иглы избыточной длины.

Как видно из табл. 3.1.6, наиболее частыми нарушениями техники введения инсулина являлись: 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%) и введение инсулина в области ЛГТ (n=48, 59%). Данные нарушения лидировали по частоте при обоих типах СД. Реже наблюдалось использование инсулина ненадлежащей температуры (n=34, 42%), отсутствие формирования кожной складки при инъекции (n=23, 28%).

Таблица 3.1.6 – Наиболее частые нарушения техники инъекций инсулина у обследованных больных СД

Параметр	СД 1 типа (n=27)		СД 2 типа (n=55)	
	n	%	n	%
Повторное использование игл (редкая замена инфузионных наборов*)	20	74	49	89
Отсутствие ротации мест инъекций	17	63	34	62
Инъекции в участки ЛГТ	17	63	31	56
Использование инсулина ненадлежащей температуры	7	26	27	49
Отсутствие формирования кожной складки при инъекции	6	22	17	31

* у больных на помповой инсулинотерапии.

Треть больных СД 1 типа (33%) и четверть больных СД 2 типа (24%) не формировали кожную складку при введении инсулина, что, в сочетании с применением игл средней и большой длины, создавало реальную опасность внутримышечного введения инсулина.

Таким образом, зафиксированная нами высокая распространенность ЛГТ в местах введения инсулина у обследованных больных нашла объяснение в частом нарушении инъекций.

Факторы риска развития пальпируемых ЛГТ у больных СД. Для верификации и установления «отрезных точек» значений количественных факторов риска ЛГТ нами проведен ROC-анализ. Как видно из табл. 3.1.7, достоверно повышала вероятность ЛГТ длительность инсулинотерапии ≥ 9 лет, суточная доза инсулина ≥ 49 ЕД, суточная доза инсулина короткого/ультракороткого действия $> 24,5$ ЕД ($\geq 0,36$ ЕД/кг).

Таблица 3.1.7. –Результаты анализа координатных точек кривой ROC у больных СД с наличием пальпаторно определяемых участков ЛГТ

Фактор	Отрезная точка	Se	Sp	AUC	SE AUC	95% ДИ	P-value
Длительность инсулинотерапии, годы	≥ 9	0,622	0,625	0,680	0,052	0,578 – 0,782	0,001
Суточная доза инсулина, ЕД	≥ 49	0,607	0,625	0,639	0,055	0,532 – 0,746	0,01
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	$\geq 0,62$	0,607	0,575	0,631	0,055	0,523 – 0,739	0,02
Суточная доза инсулина короткого действия, ЕД	$\geq 24,5$	0,662	0,676	0,667	0,065	0,535 – 0,789	0,01
Суточная доза инсулина короткого действия, ЕД/кг	$\geq 0,36$	0,660	0,577	0,593	0,061	0,541 – 0,780	0,01

На следующем этапе анализа были рассчитаны значения ОШ для разных факторов риска (табл. 3.1.8). При этом включали значения «отрезных точек» количественных факторов, полученные при ROC-анализе. Наибольшие значения ОШ продемонстрировали следующие факторы: отсутствие ротации мест инъекций инсулина (ОШ = 40), суточная доза инсулина короткого/ультракороткого действия $\geq 24,5$ ЕД (ОШ = 4,59) или $\geq 0,36$ ЕД/кг (ОШ = 2,51), базис-болюсный режим инсулинотерапии (ОШ = 2,69), общая суточная доза инсулина ≥ 49 ЕД (ОШ = 2,58), длительность

инсулинотерапии 9 лет или более (ОШ = 2,57), длительность СД 15,5 лет или более (ОШ = 2,21). Роль многократного использования игл для инъекций инсулина не показала статистической значимости.

Таблица 3.1.8. – Факторы риска наличия пальпаторно выявляемых ЛГТ в местах инъекций инсулина у больных СД

Фактор	ОШ	95% ДИ	P-value
Длительность СД $\geq 15,5$ лет	2,21	1,03 – 4,76	0,04
Продолжительность инсулинотерапии ≥ 9 лет	2,57	1,19 – 5,95	0,02
Суточная доза инсулина ≥ 49 ЕД	2,58	1,19 – 5,59	0,02
Суточная доза инсулина $\geq 0,62$ ЕД/кг	2,09	0,97 – 4,49	0,06
Суточная доза инсулина короткого/ультракороткого действия $\geq 24,5$ ЕД	4,59	1,95 – 10,8	0,001
Суточная доза инсулина короткого/ультракороткого действия $\geq 0,36$ ЕД/кг	2,51	1,11 – 5,68	0,03
LbGI $\geq 4,0$	1,78	0,61 – 5,22	0,30
Базис-болюсная инсулинотерапия	2,69	1,13 – 6,41	0,03
Отсутствие ротации мест инъекций инсулина	40,0	9,98 – 162	$<0,000001$
Повторное (≥ 2 раз) использование инъекционных игл	1,80	0,553 – 5,86	0,33
Многократное (>5 раз) использование инъекционных игл	2,50	0,871 – 7,18	0,09

В многофакторном логистическом анализе наиболее значимыми независимыми факторами риска ЛГТ являлись отсутствие ротаций мест инъекций инсулина и базис-болюсный режим инсулинотерапии (табл. 3.1.9).

Таблица 3.1.9 – Логистическая регрессионная модель факторов риска пальпаторно выявляемых ЛГТ у больных СД

Фактор	Нескорригированное ОШ, 95% ДИ, p	Скорригированное ОШ, 95% ДИ, p ¹
Возраст, годы	0,99 (0,97 - 1,01), p=0,32	-
Длительность СД, годы	1,04 (1,00 - 1,09), p=0,05	-
Продолжительность инсулинотерапии, годы	1,07 (1,02 - 1,13), p=0,008	-
Суточная доза инсулина, ЕД	1,02 (1,00 - 1,04), p=0,02	-
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	1,22 (1,05 - 1,43), p=0,01	-
Суточная доза инсулина короткого/ультракороткого действия, ЕД	1,05 (1,01 - 1,09), p=0,02	-
Суточная доза инсулина короткого/ультракороткого действия, 0,1 ЕД/кг	1,47 (1,08 - 2,01), p=0,02	-
LBGI	1,04 (0,95 - 1,14), p=0,41	-
HbA _{1C} , %	0,95 (0,78 - 1,17), p=0,64	-
Базис-болюсная инсулинотерапия	1,64 (1,06 - 2,53), p=0,03	3,38 (1,12 - 10,24), p=0,03
Отсутствие смены мест инъекций инсулина	6,33 (3,14 - 12,73), p<0,000001	9,95 (3,46 - 28,62), p<0,000001
Повторное использование инъекционных игл	1,34 (0,74 - 2,42), p=0,33	-
Использование инъекционных игл более 5 раз	1,58 (0,93 - 2,68), p=0,09	-
Использование игл длиной более 6 мм	1,24 (0,82 - 1,87), p=0,30	-

¹ Параметры модели: Свободный член = 0,45, площадь под кривой ROC= 0,9107, значение p статистики Колмогорова–Смирнова (KS) <0,000001, чувствительность Se = 0,839, специфичность Sp = 0,885 при «отрезном» значении логистической функции L_p=0,50.

Морфологическая характеристика ЛГТ. 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. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 3.1.10.

Таблица 3.1.10 – Клиническая характеристика больных СД, у которых проведено морфологическое исследование ЛГТ

Характеристика	СД 1 типа (n=9)		СД 2 типа (n=7)	
	Медиана	Мин-Макс	Медиана	Мин-Макс
Возраст, лет	35,5	18,0 – 66,0	71,5	48,0 – 83,0
ИМТ, кг/м ²	23,2	19,9 - 31,8	33,4	29,2 - 45,3
Длительность СД, лет	15,0	3,0 – 20,0	29,0	15,0 - 45,0
Длительность инсулинотерапии, лет	15,0	3,0 – 20,0	11,5	4,0 – 31,0
Суточная доза инсулина, ЕД	57,0	38,0 - 78,0	44,0	20,0 - 131,0
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	0,725	0,5 - 1,1	0,53	0,3 - 1,5

Данные представлены как медианы, наименьшие и наибольшие значения.

Морфологической находкой при светооптическом исследовании явилось гипертрофия и гетерогенность размеров адипоцитов (рис. 3.1.1.).

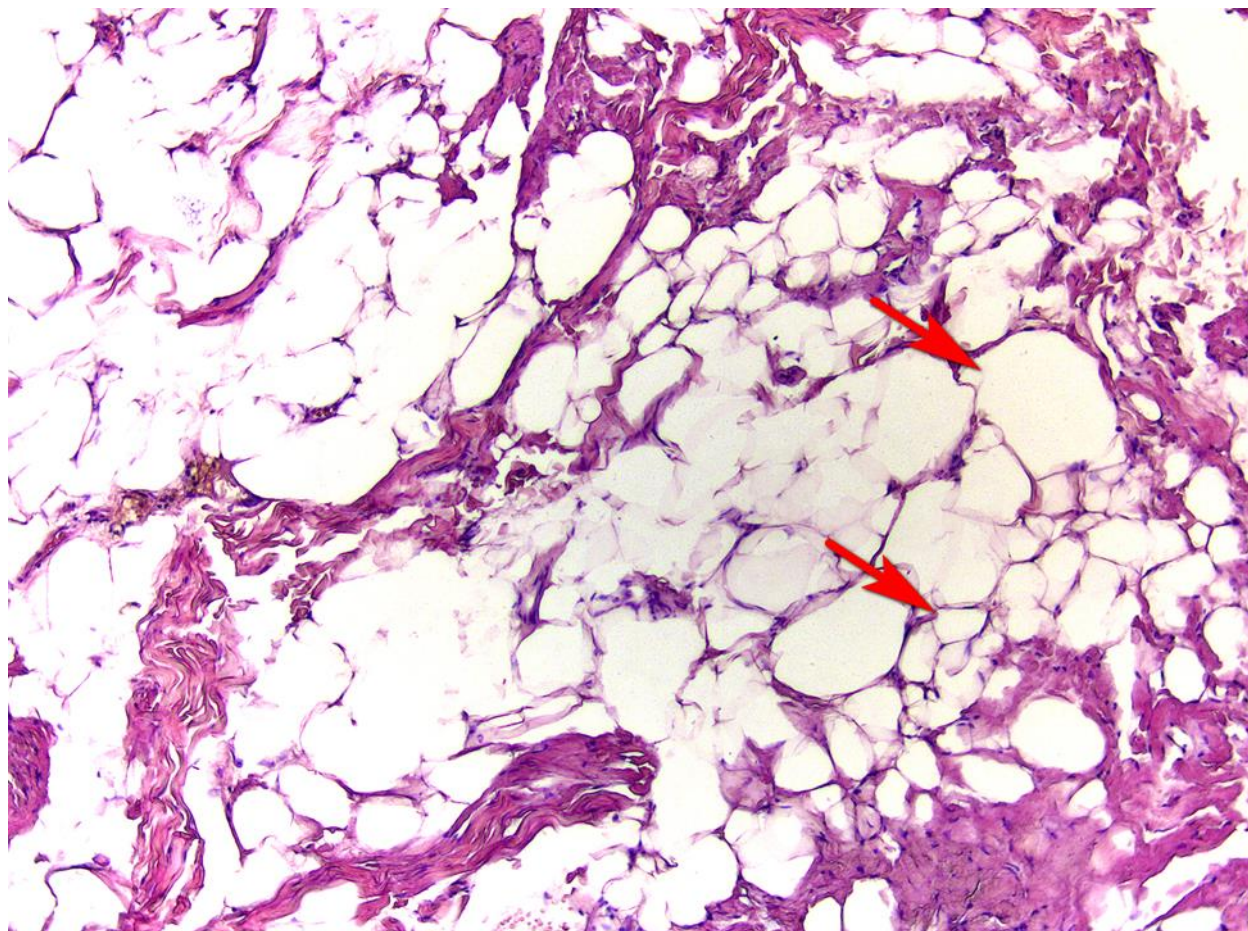


Рисунок 3.1.1. - Светооптическая картина индуцированной инсулином ЛГТ в ПЖК передней брюшной стенки.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение X400. Стрелками отмечены адипоциты. Пациентка Л. 71 год, больна СД2 45 лет, ИМТ 39,2 кг/м², длительность инсулинотерапии 13 лет, суточная доза 58 ЕД и 0,56 ЕД/кг.

Вместе с этим, у семи обследованных больных обнаружены различной степени выраженности участки грубоволокнистого фиброза (рис. 3.1.2, рис. 3.1.3).

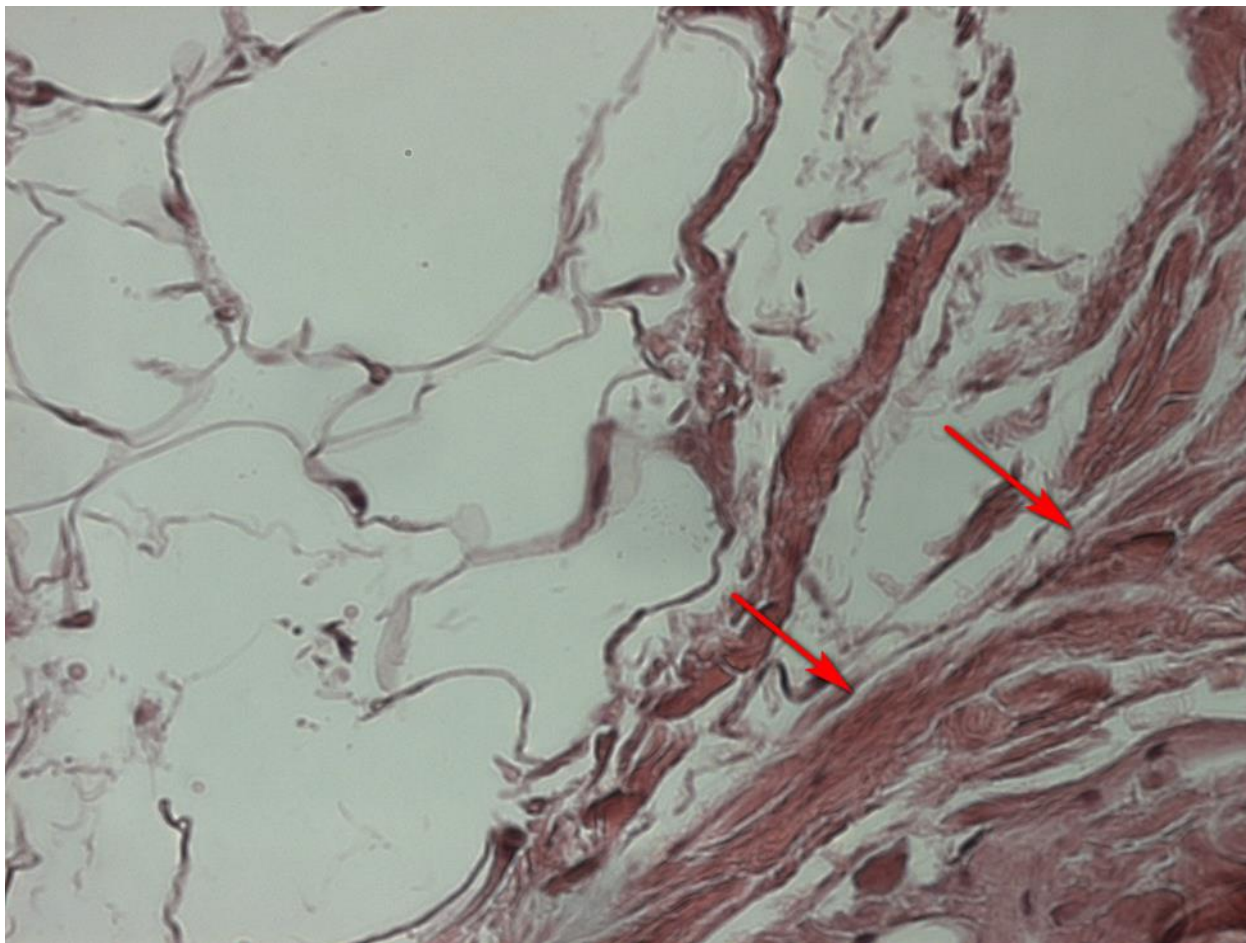


Рисунок 3.1.2 – Светооптическая картина индуцированной инсулином ЛГТ в ПЖК передней брюшной стенки.

Окрашивание гематоксилином-эозином, увеличение X400. Стрелками отмечена зона фиброза. Пациентка П. 26 лет, больна СД1 6 лет, ИМТ 22,0 кг/м², длительность инсулинотерапии 6 лет, суточная доза 70 ЕД и 1,1 ЕД/кг.

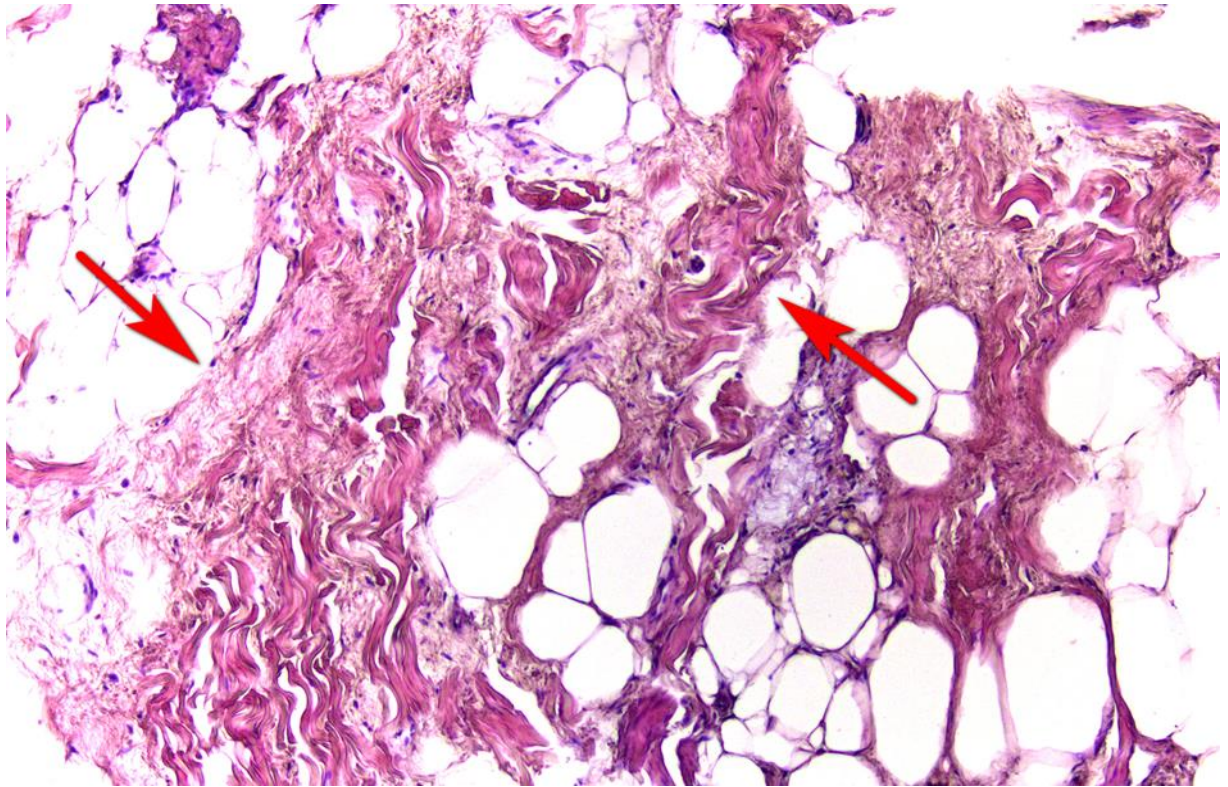


Рисунок 3.1.3 - Светооптическая картина индуцированной инсулином ЛГТ в ПЖК передней брюшной стенки.

Окрашивание гематоксилином-эозином, увеличение X400. Стрелками отмечен грубоволокнистый фиброз. Пациент Г. 23 года, болен СД1 17 лет, ИМТ 23,6 кг/м², длительность инсулинотерапии 17 лет, суточная доза 44 ЕД и 0,55 ЕД/кг.

У пяти пациентов выявлены склерозированные сосуды с утолщенными стенками. У шести больных отмечена воспалительная инфильтрация из лимфоцитов и макрофагов, в двух случаях – с примесью нейтрофилов (рис. 3.1.4). Под «инфильтрацией» при этом понимали лишь случаи с локальными скоплениями лейкоцитов; обнаружение отдельных, дискретно расположенных лимфоцитов в препарате в эту категорию не относили. В двух биоптатах обнаружены гранулы гемосидерина.

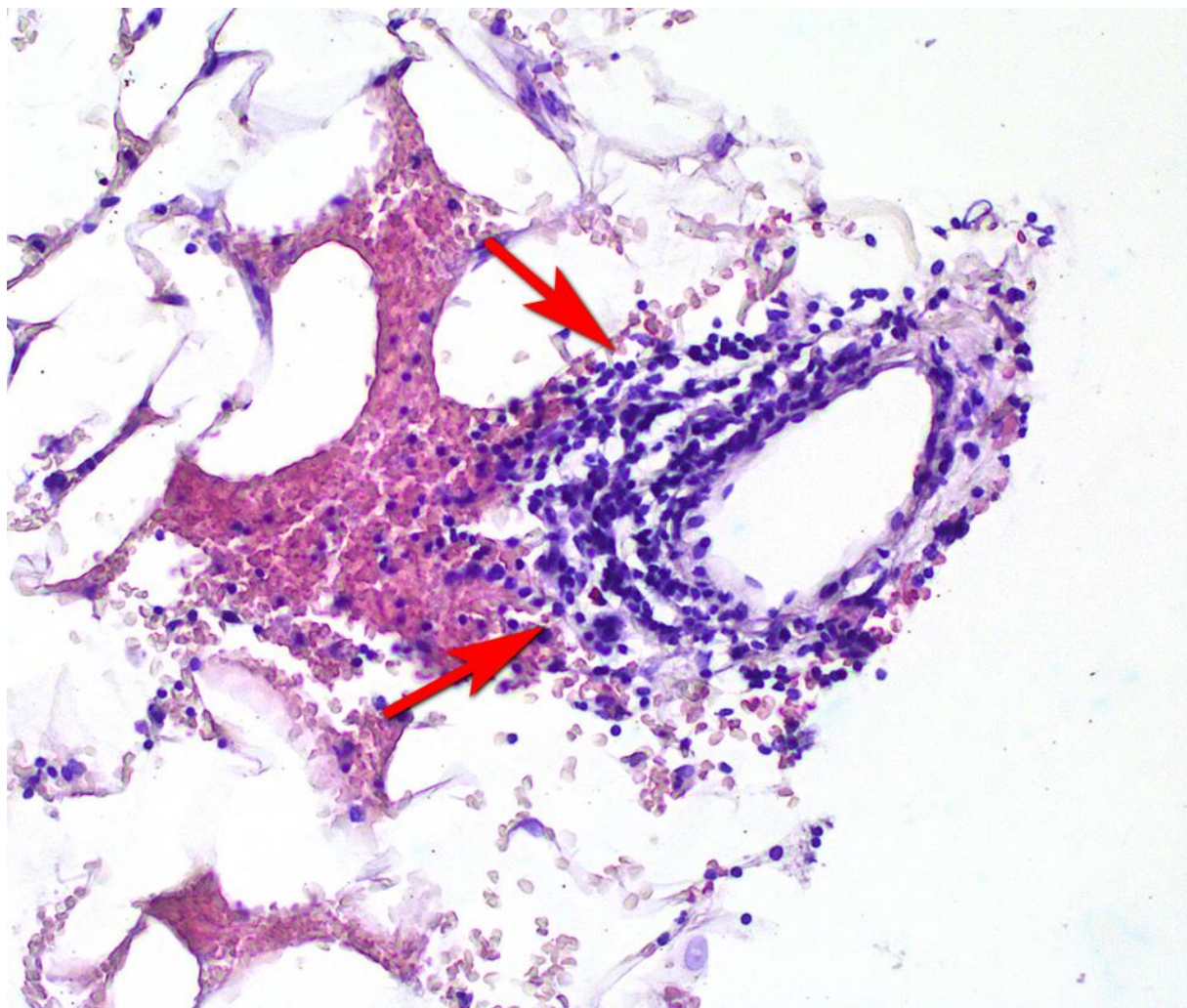


Рисунок 3.1.4 - Светооптическая картина индуцированной инсулином ЛГТ ПЖК передней брюшной стенки.

Светооптическая микроскопия. Окрашивание гематоксилином-эозином, увеличение X400.

Стрелками отмечен воспалительный очаговый лимфомакрофагальный продуктивный инфильтрат. Пациентка А. 39 лет, больна СД1 3 года, ИМТ 22,0 кг/м², длительность инсулинотерапии 3 года, суточная доза 61 ЕД и 1,1 ЕД/кг.

При электронно-микроскопическом исследовании участков фиброза прослеживались пучки коллагеновых волокон (рис. 3.1.5), фибробласты, отмечалась гиперплазия эндотелия кровеносных сосудов с признаками активации трансэндотелиального транспорта (рис. 3.1.6). Был отмечен полиморфизм адипоцитов, заключающийся в наличии клеток как нормального размера, так и гипертрофированных.

Участки фиброза в зонах ЛГТ обнаружены у пяти больных с СД 1 типа (3 мужчины, 2 женщины) и у двух женщин с СД 2 типа. Длительность инсулинотерапии у этих пациентов варьировала в широких пределах: от трех лет до 31-го года, суточная доза инсулина – от 0,5 до 1,1 ЕД/кг. Примечательно, что у трех пациентов с СД 1 типа, имеющих фиброз в зонах ЛГТ, суточная доза инсулина была значительно выше физиологической (1,1 ЕД/кг/сут во всех случаях), что не встречалось у пациентов, не имевших фиброза. Это позволяет предположить более выраженное нарушение абсорбции инсулина из мест инъекций у пациентов с фиброзом в области ЛГТ. При сравнении клинических характеристик не выявлено достоверных различий между пациентами с ЛГТ в зависимости от наличия фиброза (табл. 3.1.11), что может объясняться малым размером выборки.

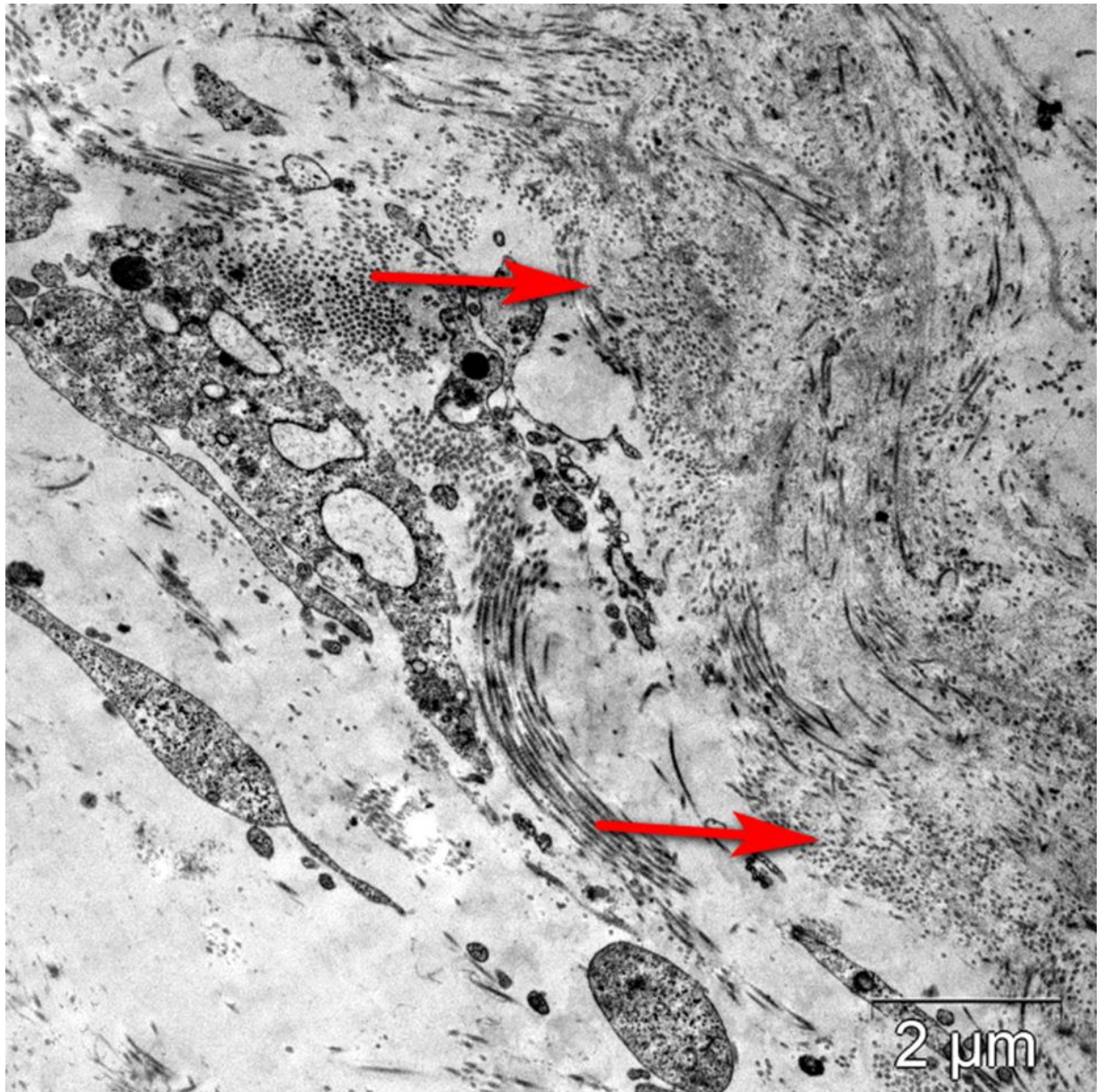


Рисунок 3.1.5 – Ультраструктура участка ЛГТ в зоне инъекций инсулина в ПЖК передней брюшной стенки у больного СД. Стрелками отмечены пучки отечных коллагеновых волокон. Электронная микроскопия, Увеличение $\times 10000$. Пациент О. 39 лет, болен СД 15 лет, ИМТ $31,8 \text{ кг/м}^2$, длительность инсулинотерапии 15 лет, суточная доза 60 ЕД и $0,5 \text{ ЕД/кг}$.

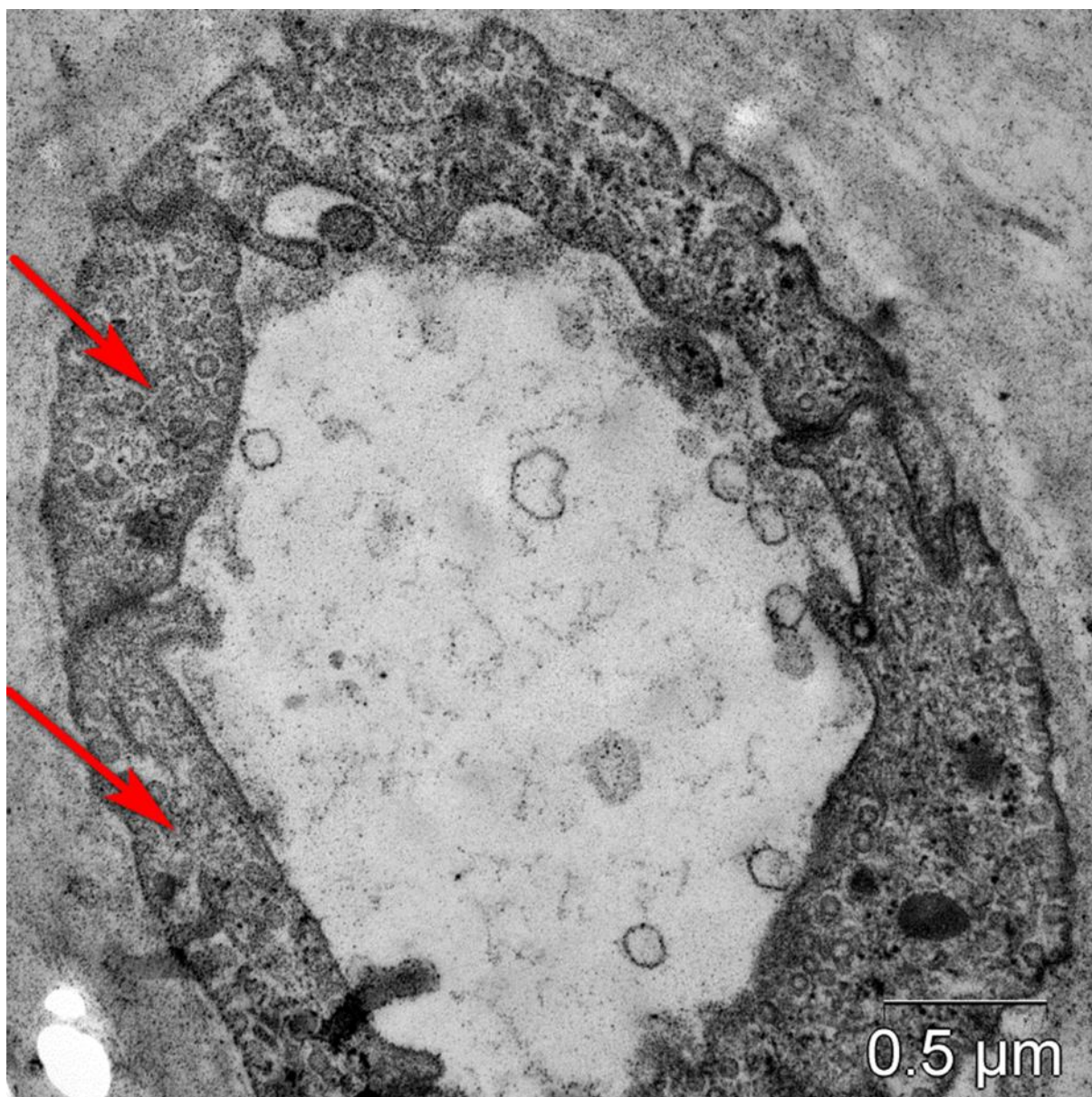


Рисунок 3.1.6 – Ультраструктура кровеносного капилляра в участке ЛГТ зоны инъекций инсулина в ПЖК передней брюшной стенки у пациента с СД. Стрелками отмечен кровеносный капилляр с большим количеством эндоцитозных везикул в эндотелии. Электронная микроскопия. Увеличение $\times 10000$. Пациентка Д. 61 год, больна СД1 24 года, ИМТ 31,1 кг/м², длительность инсулинотерапии 10 лет, суточная доза 131 ЕД и 1,5 ЕД/кг.

Таблица 3.1.11. Клинические характеристики пациентов с ЛГТ в зависимости от наличия фиброза

Характеристика	Фиброз+ (n=7)		Фиброз- (n=9)	
	Медиана	Мин-Макс	Медиана	Мин-Макс
Возраст, лет	26,0	23,0 – 39,0	66,0	48,0 – 77,0
ИМТ, кг/м ²	23,6	22,0 – 31,8	34,6	29,2 – 45,3
Длительность СД, лет	15,0	6,0 – 17,0	25,5	15,0 – 45,0
Длительность инсулинотерапии, лет	15,0	6,0 – 17,0	11,5	4,0 – 23,0
Суточная доза инсулина, ЕД	60,0	44,0 – 70,0	50,0	20,0 – 131,0
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	0,55	0,5 – 1,1	0,47	0,3 – 1,5

Различия между группами недостоверны (все $p > 0,05$).

Воспалительная инфильтрация в зонах ЛГТ выявлена у трех пациентов с СД 1 типа (один мужчины и 2 женщины) и у трех – с СД 2 типа (все женщины). Длительность инсулинотерапии у этих больных варьировала от трех до 32-х лет, суточная доза инсулина – от 0,5 до 1,1 ЕД/кг. В четырех случаях инфильтрация сочеталась с фиброзом.

Антитела к инсулину. Уровень антител к инсулину у обследованных больных варьировал от 0 до 85,2 Ед/мл (медиана составила 2,9 Ед/мл). У больных СД 1 типа медиана концентрации антител составила 3,7 Ед/мл, максимальный уровень – 85,2 Ед/мл, превышение референсных значений (10,0 Ед/мл) отмечено у 6 пациентов (26,1%). Среди больных с СД 2 типа медиана концентрации составила 2,8 Ед/мл, максимальный уровень – 24,4 Ед/мл; концентрация $>10,0$ Ед/мл выявлена у 9 пациентов (20%). При корреляционном анализе не выявлено значимых взаимосвязей между уровнем антител к инсулину и наличием пальпаторно выявляемых ЛГТ.

Заключение. Таким образом, проведенное нами исследование показало высокую распространенность участков ЛГТ в зонах инъекций инсулина у больных СД 1 и 2 типа. При целенаправленном физикальном исследовании зоны ЛГТ выявлены у 70% обследованных больных, включая пациентов на ППИИ, несмотря на преимущества данного способа инсулинотерапии (Валеева Ф.В. и соавт., 2016). Столь высокая распространенность ЛГТ сочеталась с нарушениями техники инъекций, выявленными с помощью анкетирования. Из последних наиболее частыми оказались повторное, нередко многократное, использование игл или более редкая (по сравнению с инструкцией) замена инфузионных наборов, отсутствие ротации мест инъекций, введение инсулина в области ЛГТ, использование игл избыточной длины. Наиболее мощным фактором риска ЛГТ оказалось отсутствие регулярной ротации мест инъекций. Наличие пальпаторно определяемых ЛГТ было ассоциировано с большей суточной дозой инсулина (за счет короткодействующих инсулинов), а также с большей длительностью лечения инсулином и базис-болюсным режимом инсулинотерапии. С уровнем антител к инсулину ЛГТ не были ассоциированы. Морфологическое исследование показало гетерогенность морфологических изменений подкожной клетчатки в зонах ЛГТ. Наряду с гипертрофией и гетерогенностью диаметра адипоцитов, нами зафиксированы признаки фиброза и воспаления в зонах ЛГТ у части обследованных пациентов. Обнаружение фиброза в зонах инъекций ставит вопрос об обратимости ЛГТ у этих больных.

3.2. Ультразвуковая характеристика зон липогипертрофии

3.2.1. Характеристика липогипертрофии в местах инъекций инсулина при исследовании в В-режиме

При проведении мультипараметрического УЗИ зон инъекций инсулина участки ЛГТ выявлены у 107 пациентов, что составило 86,3% от общего числа обследованных. Таким образом, наличие ЛГТ было обнаружено сонографически у 23 пациентов, у которых данное осложнение не было выявлено при пальпации.

В отношении числа участков ЛГТ при УЗИ отмечены те же тенденции, что и при физикальном осмотре. В большинстве случаев регистрировали 1-2 участка ЛГТ (n=79, 63,7%), однако доля пациентов с большим количеством участков при УЗИ оказалась выше: от трех до шести участков (рис. 3.2.1) ЛГТ было выявлено у 22,6% (n=28) пациентов. Также как и при физикальном осмотре, наиболее часто участки ЛГТ локализовались в регионе передней брюшной стенки. Среднее число участков ЛГТ оказалось больше у больных СД 1 типа (p=0,027).

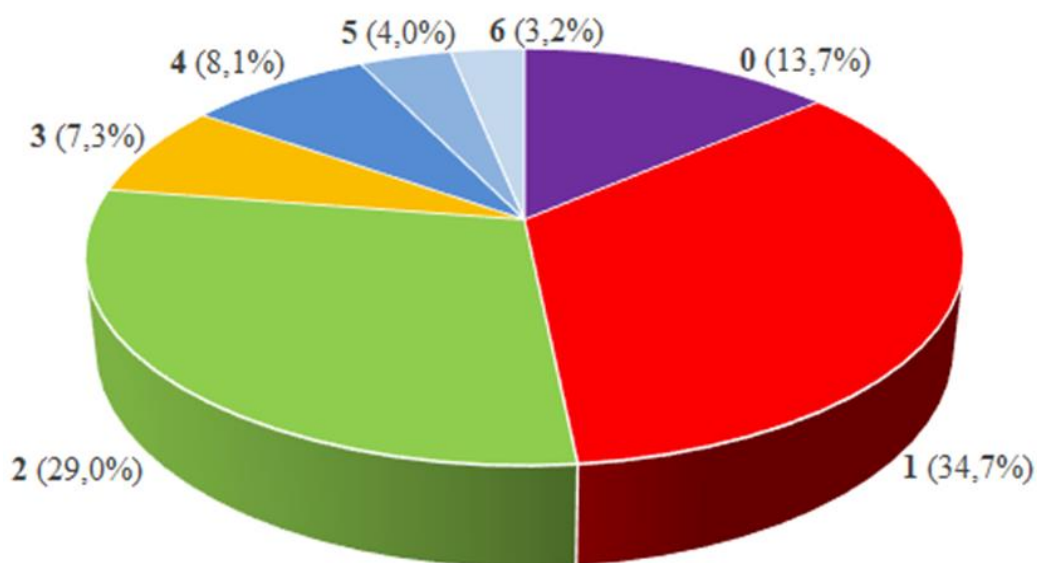


Рисунок 3.2.1 – Гистограмма распределения числа участков ЛГТ.

Зоны ЛГТ визуализировались в виде участков повышенной эхогенности относительно окружающей ПЖК. Степень повышения эхогенности варьировалась в достаточно широких пределах, от незначительного до выраженного. В одних случаях имела место однородная структура участков ЛГТ, в других случаях структура была гетерогенной, с наличием гипоэхогенных включений различных размеров и разнообразной локализации в пределах зоны ЛГТ.

Большую помощь в визуализации оказывало сканирование на глубине ПЖК, соответствующее длине используемых игл для инъекций. Если схожие изменения локализовались на глубине, превышающую длину используемых игл, то с высокой степенью вероятности указанные изменения не являлись зонами ЛГТ, и были описаны как иные очаговые изменения ПЖК. Глубина залегания участков липогипертрофии во всех случаях соответствовала длине игл, используемых для введения инсулина.

Контуры зон ЛГТ были достаточно вариабельны. В пределах одного участка могло иметь место сочетание как четких, так и нечетких контуров с различных сторон. Как правило, имела место неправильная форма образования, ориентация была в подавляющем большинстве случаев горизонтальная. У ряда пациентов распространение ЛГТ носило диффузный характер, вовлекая всю зону введения инсулина (4,7%). В таких ситуациях для проведения исследования выбирали участок локального повышения эхогенности, с возможностью измерения трех максимальных размеров в ортогональных плоскостях.

С учетом различий в эхоструктуре и эхогенности, мы разделили ЛГТ на 4 группы:

- 1) участки повышенной эхогенности с четко отграниченным контуром (рис. 3.2.2);
- 2) участки повышенной эхогенности с нечетким контуром (рис. 3.2.3);

3) участки умеренно повышенной эхогенности с четким контуром (рис. 3.2.4);

4) участки умеренно повышенной эхогенности с нечетким контуром (рис. 3.2.5).

К участкам повышенной эхогенности отнесены зоны, по эхогенности сопоставимые с гиперэхогенными перегородками между жировыми дольками, глубокой фасцией, нижерасположенными мышцами. К участкам умеренно повышенной эхогенности отнесены зоны, эхогенность которых занимает промежуточное положение между эхогенностью собственно жировых долек и вышеуказанных структур (гиперэхогенных перегородок, глубокой фасции и пр.). Сюда же отнесены участки, эхогенность которых была сопоставима с ПЖК, но отличавшиеся более неоднородной эхоструктурой.

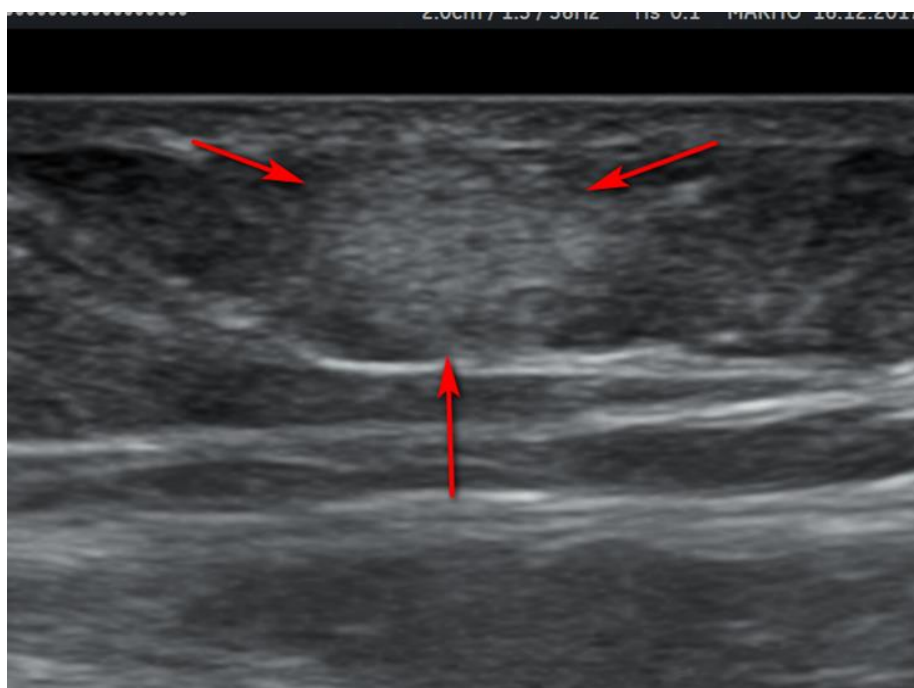


Рисунок 3.2.2 – Участок ЛГТ повышенной эхогенности с неровным четким контуром, расположенный в передней брюшной стенке в зоне инъекций инсулина. Сканирование в В-режиме. Участок ЛГТ отмечен красными стрелками.

Пациент Д., 61 год, СД 2 типа в течение 24 лет, длительность инсулинотерапии 10 лет, суточная доза инсулина 131 ЕД.

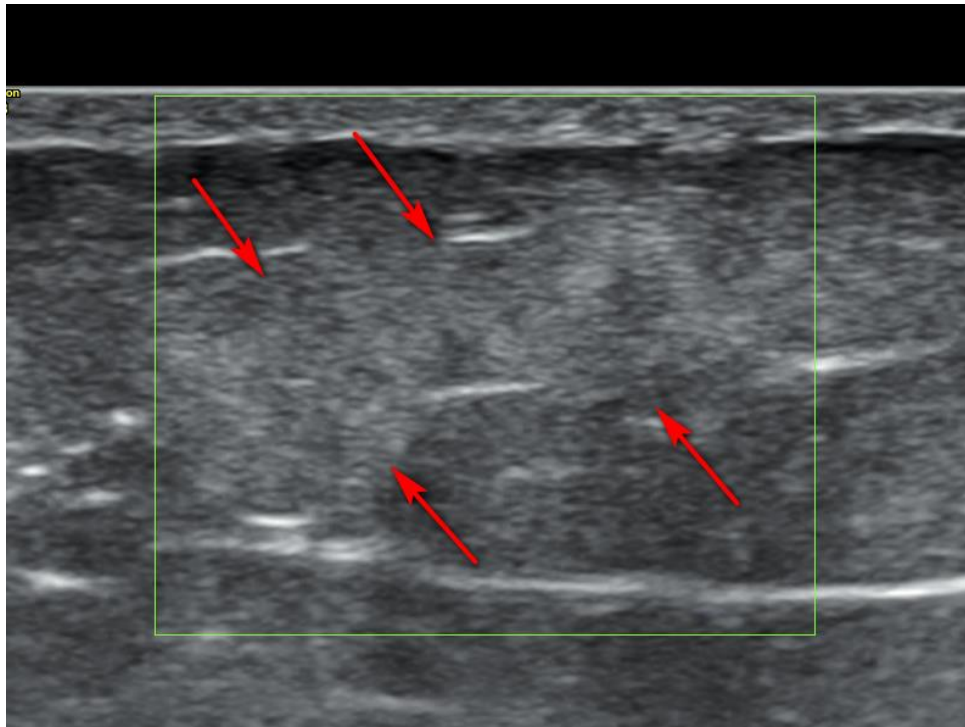


Рисунок 3.2.3 - Участок ЛГТ повышенной эхогенности с неровным нечетким контуром, расположенный в передней брюшной стенке в зоне инъекций инсулина. Сканирование в В-режиме. Красными стрелками отмечен нечеткий контур. А., 39 лет, длительность СД 1 типа и инсулинотерапии 3 года, суточная доза инсулина 61 ЕД.

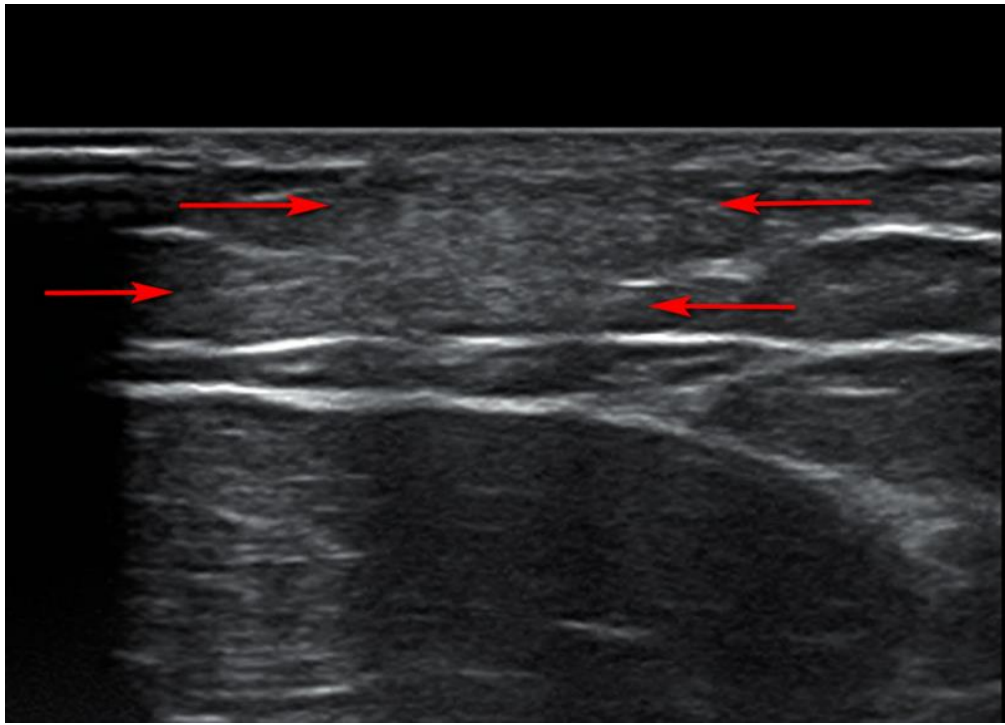


Рисунок 3.2.4 – Участок ЛГТ умеренно повышенной эхогенности с неровным четким контуром, расположенный в передней брюшной стенке в зоне инъекций инсулина. Сканирование в В-режиме. Участок ЛГТ отмечен красными стрелками. Б., 27 лет, длительность СД 1 типа и инсулинотерапии 12 лет, суточная доза инсулина 72 ЕД.

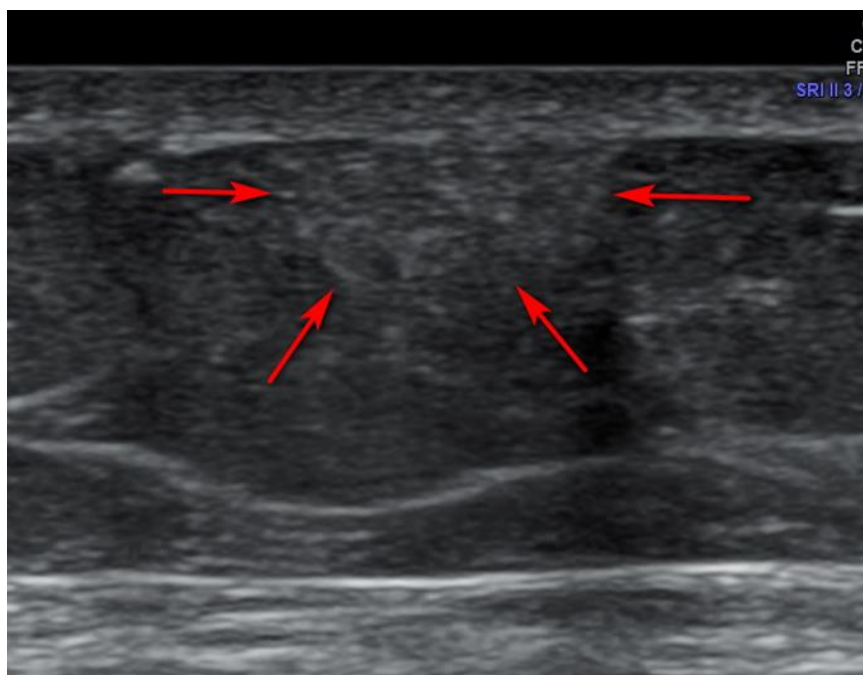


Рисунок 3.2.5 - Участок ЛГТ умеренно повышенной эхогенности с неровным нечетким контуром, расположенный в передней брюшной стенке в зоне инъекций инсулина. Сканирование в В-режиме. Красными стрелками, указывающими истинные границы участка, отмечен нечеткий контур. К., 18 лет, болен СД 1 типа 8 лет, длительность инсулинотерапии 8 лет, суточная доза инсулина 78 ЕД.

Данные особенности ультразвуковой картины, вероятно, обусловлены различным соотношением измененной жировой ткани и фиброзных изменений, «размытостью» данных изменений по периферии зоны ЛГТ. Идентификация зон ЛГТ, отнесенных к 3-й и 4-й группам, имеющих умеренно повышенную эхогенность, представляет известную сложность при визуализации в В-режиме, учитывая эхоструктуру нормальной ПЖК представленную гипозоногенными дольками, с гиперэхогенными фиброзными междольковыми перегородками. Разница в эхогенности и эхоструктуре между ЛГТ и окружающей ПЖК в данном случае минимальна, что значительно затрудняет визуализацию. С учетом этого выявление данных очаговых изменений требует тщательной индикации незначительно и умеренно выраженных эхоскопических характеристик. Регистрация указанных изменений требует высокой квалификации специалистов,

проводящих исследование. Указанные обстоятельства могут обуславливать высокую вариабельность выявления ЛГТ.

Процентное соотношение ЛГТ, относящихся к различным группам, представлено в таблице 3.2.1. Можно отметить достаточно высокую долю участков ЛГТ умеренно повышенной эхогенности с нечетким контуром в В-режиме - 11,2 % (рис 3.2.6).

Таблица 3.2.1 - Структура выявленных участков ЛГТ в соотношении с качеством визуализации в В-режиме

Группа ЛГТ	Убедительность визуализации	Количество пациентов	%
Группа 1: повышенная эхогенности с четко отграниченным контуром	Хорошая (+)	27	25,2
Группа 2: повышенная эхогенность с нечетким контуром	Хорошая (+)	46	43,0
Группа 3: умеренно повышенная эхогенность с четким контуром	Удовлетворительная (+/-)	22	20,6
Группа 4: умеренно повышенная эхогенность с нечетким контуром	Низкая (+/--)	12	11,2



Рисунок 3.2.6 - Гистограмма распределения участков ЛГТ по группам, в зависимости от экоструктуры.

Выраженность изменений в В-режиме не зависела от длительности инсулинотерапии. Неубедительная визуализация, характерная для участков умеренно повышенной экзогенности с нечетким контуром (группа 4), было отмечена у пациентов с различной длительностью лечения инсулином (табл. 3.2.2).

Группа ЛГТ	Длительность инсулинотерапии		
	25% процентиль	Медиана	75% процентиль
1	4,0	13,0	23,0
2	4,0	10,0	18,0
3	5,0	8,0	12,0
4	8,0	15,0	18,0

Таким образом, при сканировании в В-режиме информативность УЗИ превышает возможности визуального осмотра и методической пальпации. Данное утверждение справедливо как в отношении числа больных, имеющих ЛГТ в местах инъекций, так и в отношении числа участков ЛГТ у одного пациента. У абсолютного большинства пациентов с СД 1 и 2 типа при УЗИ в В-режиме обнаруживаются участки ЛГТ в зоне инъекций инсулина (в нашей выборке выявлены у 86,3% обследованных). Установлено, что ультразвуковая картина ЛГТ гетерогенна, что соответствует данным морфологического исследования. В зависимости от варианта визуализации, зависящего от эхогенности и характера контура, нами выделены 4 группы ЛГТ: 1) ЛГТ с повышенной эхогенностью с четко отграниченным контуром; 2) ЛГТ с повышенной эхогенностью и нечетким контуром; 3) ЛГТ с умеренно повышенной эхогенностью и четким контуром; 4) ЛГТ с умеренно повышенной эхогенностью и нечетким контуром. По нашим данным, наиболее частым вариантом является 2-я группа ЛГТ (43% в структуре ЛГТ), наиболее редким – 3-я (11%). Определенные сложности для визуализации представляет 4-я группа ЛГТ, включающая образования с умеренно повышенной эхогенностью и нечетким, неровным контуром. Это указывает на необходимость применения дополнительных методов УЗИ для верификации ЛГТ.

3.2.2. Оценка зон липогипертрофии в местах инъекций инсулина в режиме компрессионной эластографии

Следующим этапом исследования стало изучение возможностей визуализации ЛГТ в режиме компрессионной эластографии (КЭГ). Зоны инъекций инсулина сканировались в дуплексном режиме (В-режим и режим цветного кодирования участков различной жесткости), что позволило одновременно и синхронно на двух совмещенных окнах визуализировать изменения, обращающие на себя внимание при сканировании в В-режиме. Данный прием позволил максимально точно оценивать данные в случае наличия нечетких контуров образований и подозрении при наличии ЛГТ.

Учитывая предварительное разделение ЛГТ на группы, в случае наличия участков повышенной эхогенности решение о наличии участков ЛГТ принимали на основе визуализации в В-режиме. В случае же наличия участков умеренно повышенной эхогенности, либо участков, отличных от ПЖК лишь неоднородной эхоструктурой, решение принималось на основе двух методов визуализации (В-режим и эластография), ориентируясь на данные, полученные при цветовом кодировании участков различной жесткости в режиме КЭГ.

При хорошей визуализации ЛГТ повышенной эхогенности, как с четкими, так и нечеткими контурами (отнесенных к 1-й и 2-й группам), отмечено полное совпадение изменений, предварительно выявленных в В-режиме, с данными, полученным в режиме цветного кодирования (рис. 3.2.7, 3.2.8). Во всех случаях отмечено соответствие формы ЛГТ, а также размеров и контуров при дуплексном сканировании.

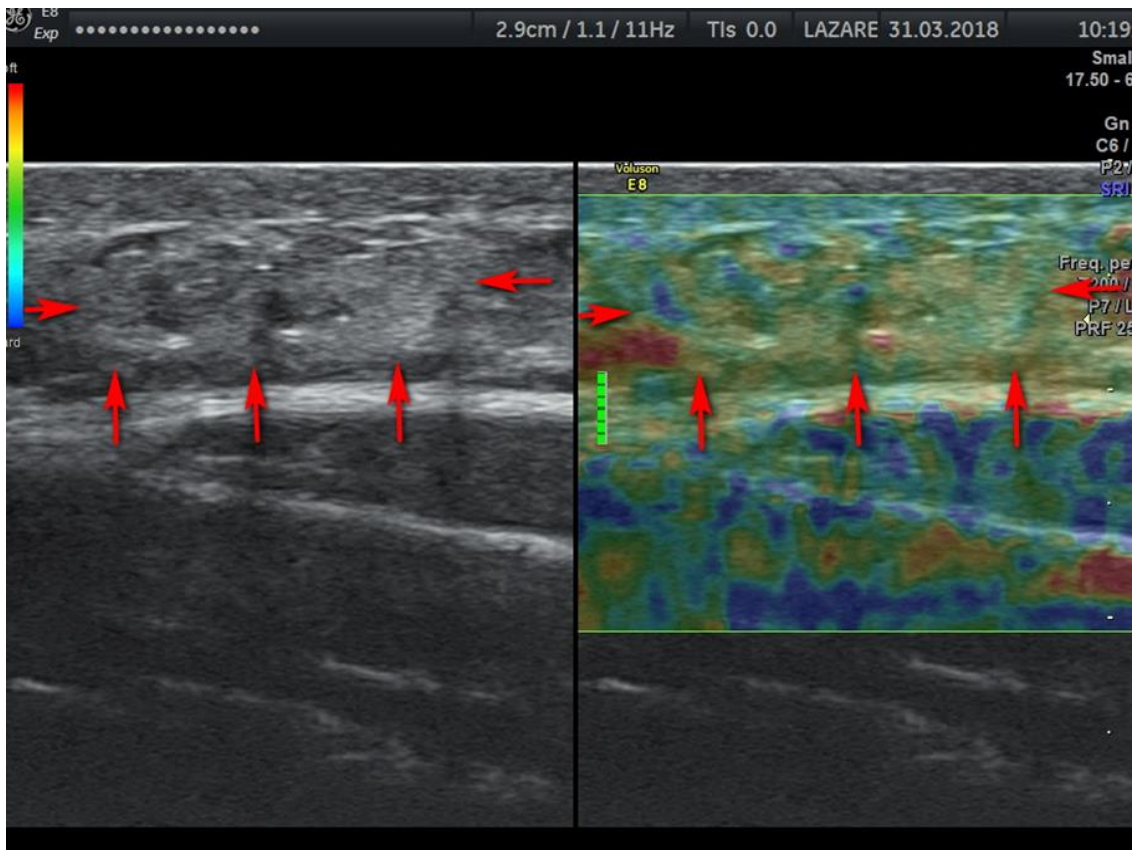


Рисунок 3.2.7 - Гетерогенный участок ЛГТ повышенной эхогенности с неровным четким контуром в ПЖК передней брюшной стенки. Слева – сканирование в В-режиме, справа – сканирование в режиме цветокодирования участков различной жесткости (Real-Time Elastography). Оттенками синего окрашены участки повышенной жесткости (выделение стрелками). Пациент Щ., 67 лет, СД 1 типа 20 лет, длительность инсулинотерапии 18 лет, суточная доза инсулина 30 ЕД.

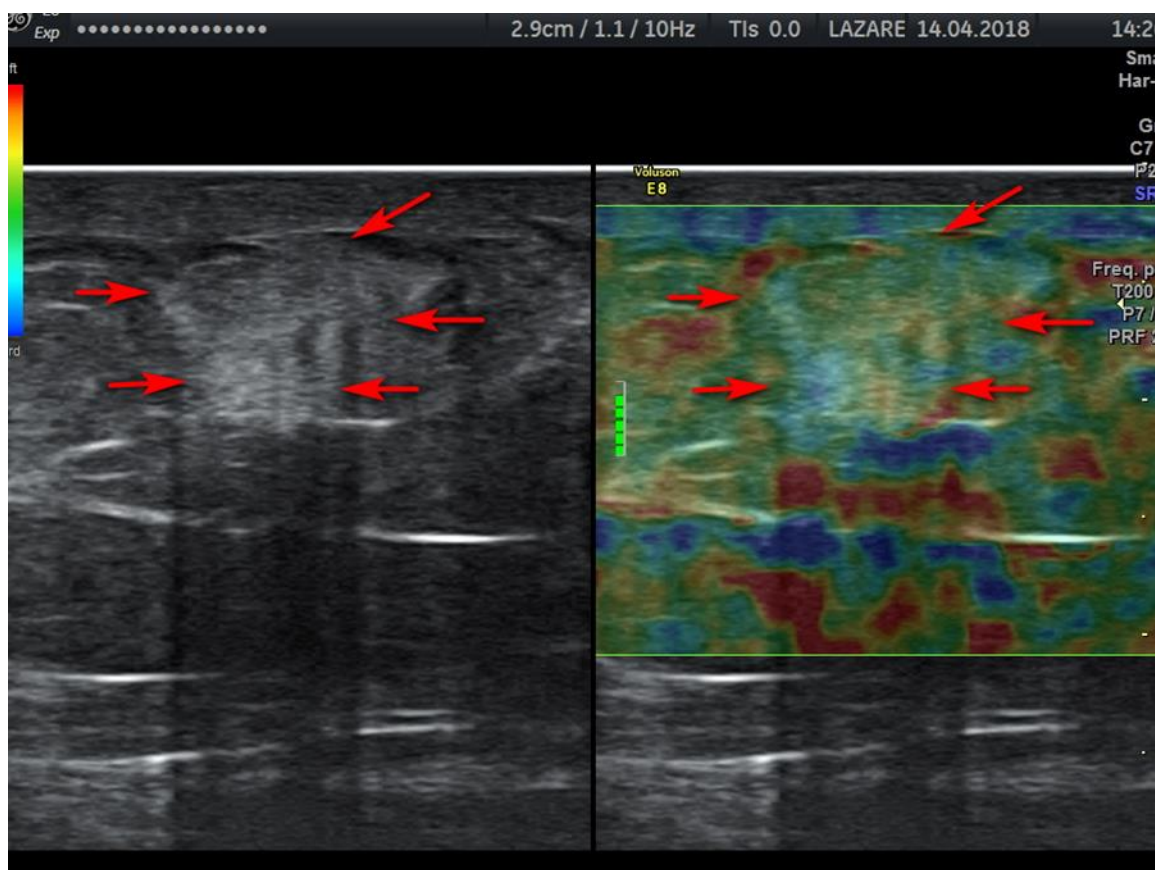


Рисунок 3.2.8 - Гетерогенный участок ЛГТ повышенной эхогенности с нечетким контуром в ПЖК передней брюшной стенки.

Слева – сканирование в В-режиме, справа – сканирование в режиме цветокодирования участков различной жесткости (Real-Time Elastography).

Оттенками синего окрашены участки повышенной жесткости (выделение стрелками).

Пациент М., 46 лет, болен СД 1 типа 11 лет, длительность инсулинотерапии 11 лет, суточная доза инсулина 40 ЕД.

Предварительное отнесение ЛГТ к 3-й и 4-й группе, с наличием участков умеренно повышенной эхогенности, требовало более тщательного осмотра, с прецизионной настройкой изображения как в В-режиме, так и режиме цветового кодирования. Сканирование проводилось по двум взаимно перпендикулярным осям, для наилучшего определения размеров и контуров участков сложной формы. Использование технологии КЭГ при дуплексном сканировании позволило более четко лоцировать ЛГТ, особенно в случаях неубедительной визуализации в В-режиме, и предоставляло необходимую

информацию для принятия решения о наличии искомых изменений. В случае участков ЛГТ, незначительно отличающихся по эхогенности от ПЖК, с наличием нечетких контуров (группа 4), в режиме КЭГ отмечалось картирование образования оттенками, отличающимися от окружающих тканей (рис 3.2.9).

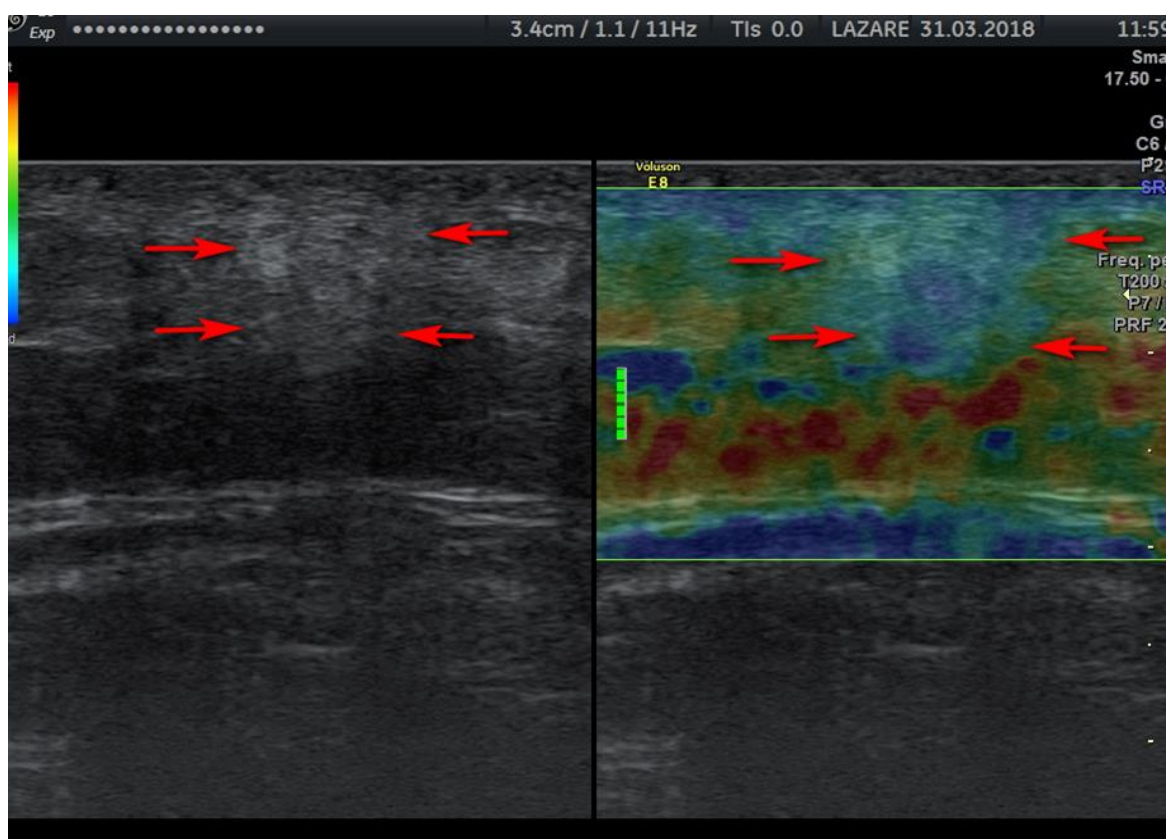


Рисунок 3.2.9 - Гетерогенный участок ЛГТ умеренно повышенной эхогенности с неровным четким контуром в ПЖК передней брюшной стенки.

Слева – сканирование в В-режиме, справа – сканирование в режиме цветокодирования участков различной жесткости (Real-Time Elastography).

Оттенками синего окрашены участки повышенной жесткости (выделение стрелками), в режиме КЭГ отмечается подчеркивание контуров образования и однородное окрашивание синим цветом изоэхогенного в В-режиме участка («жесткий» участок). Пациентка Т., 70 лет, СД 2 типа в течение 20 лет, длительность инсулинотерапии 21 год, суточная доза инсулина 60 ЕД.

При наличии нечетких контуров или их отсутствии, при плавном переходе эхогенности тканей, в режиме КЭГ происходило более четкое «оконтуривание» ЛГТ, что предоставляло возможность получения уточняющих данных об истинных размерах образования (рис 3.2.10).



Рисунок 3.2.10 - Гетерогенный участок ЛГТ умеренно повышенной эхогенности с нечетким контуром в ПЖК передней брюшной стенки. Слева – сканирование в В-режиме, справа – сканирование в режиме цветокодирования участков различной жесткости (Real-Time Elastography). Оттенками синего окрашены участки повышенной жесткости (выделение стрелками), в режиме КЭГ отмечается подчеркивание контуров образования и однородное окрашивание синим цветом изоэхогенного в В-режиме участка («жесткий» участок). Пациентка Т., 70 лет, СД 2 типа в течение 20 лет, длительность инсулинотерапии 21 год, суточная доза инсулина 60 ЕД.

Использование указанных технологических приемов в 100% случаев подтвердило данные, полученные в В-режиме, особенно при незначительной разнице в эхогенности и эхоструктуре между ЛГТ и ПЖК и сомнительных данных в В-режиме, когда наличие образования было заподозрено на основе локальной неоднородности клетчатки (рис 3.2.11).

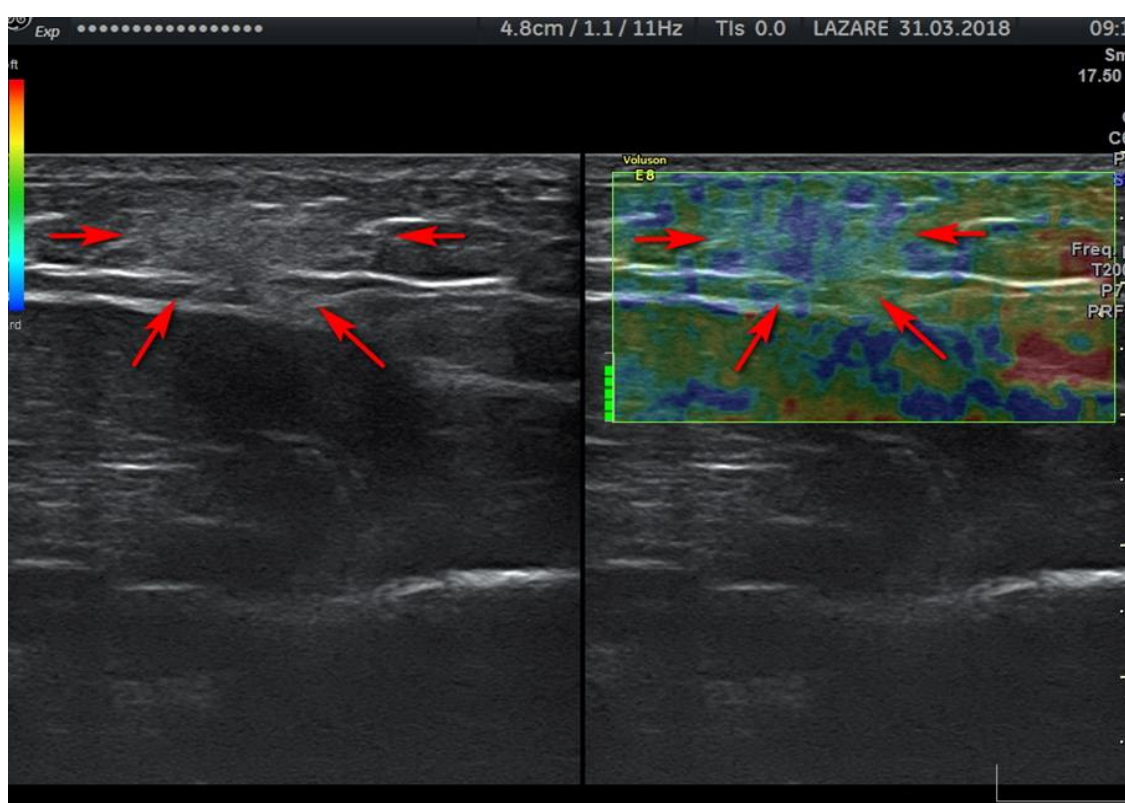


Рисунок 3.2.11 - Гетерогенный участок ЛГТ умеренно повышенной эхогенности с нечетким контуром в ПЖК передней брюшной стенки. Слева – сканирование в В-режиме, справа – сканирование в режиме цветокодирования участков различной жесткости (Real-Time Elastography). В режиме КЭГ отмечается неоднородное окрашивание синим цветом изоэхогенного в В-режиме участка (более «жесткий» участок – указан стрелками). Пациент Б., 27 лет, болен СД 1 типа 12 лет, длительность инсулинотерапии 12 лет, суточная доза инсулина 72 ЕД.

Проведение качественного анализа жесткости при помощи КЭГ в режиме реального времени выявило следующие закономерности. В режиме цветокодирования ЛГТ была представлена достаточно неоднородной структурой. Окрашивание только одним цветом, и, как правило, встречалось

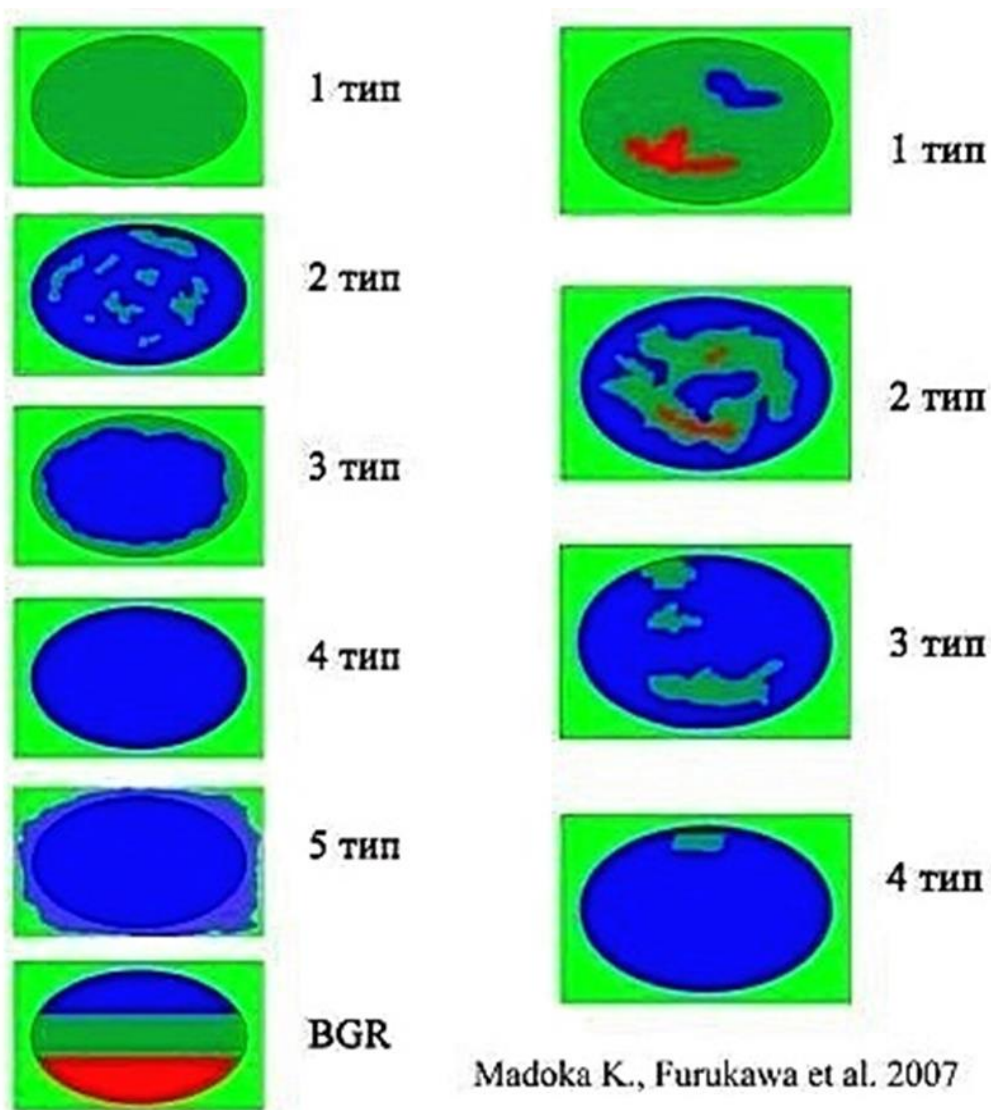
при небольших размерах образований. Крупные образования окрашивались в различные оттенки, что соответствовало различной жесткости участков. Картирование ЛГТ происходило преимущественно синим цветом с наличием включений зеленых оттенков. Расположение зеленых оттенков не имело определенных закономерностей. Указанные включения могли располагаться в различных частях ЛГТ, как в центре, так и по периферии участка. Каких-либо включений красных оттенков отмечено не было.

Анализируя данные качественного анализа эластограммы в различных, выделенных нами, группах, отмечено преимущественно однородное окрашивание ЛГТ в 1-й и 2-й группах, с более четкой визуализацией контуров в режиме цветокодирования во 2-й группе. Для ЛГТ, отнесенных к 3-й и 4-й группам, было характерно неоднородное окрашивание ЛГТ, с наличием более «мягких» зеленых оттенков в 4-й группе. Применение режима КЭГ в данных случаях позволило убедительно визуализировать изменения, зарегистрированные в В-режиме, подтвердив их данными режима цветокодирования. Неоднородность эхоструктуры в В-режиме также сопровождалась неоднородным картированием ЛГТ различными оттенками синего и зеленого цветов.

Сопоставляя указанные результаты с наиболее распространенными скоринговыми системами, служащими для систематизации получаемых изображений и дальнейшей стратификации рисков на основе принятых шкал, можно отметить следующие закономерности. Как уже отмечалось ранее, наиболее часто применяются скоринговые системы для оценки состояния образований молочной железы и лимфатических узлов. Одна из наиболее распространенных систем, предложенная Ueno E. в 2006 г. (рис. 3.2.12), применяется в диагностике рака молочных желез. В данной системе выделяют 5 типов эластограмм, позволяющих косвенно судить об эластичности исследуемых тканей. Так, первому типу соответствует однородное зеленое окрашивание зоны интереса и свидетельствует об эластичности тканей нормальной молочной железы, пятому типу

соответствует окраска зоны интереса и прилегающих тканей синим цветом, и указывает на жесткость соответствующую злокачественному перерождению. Аналогичная скоринговая система была разработана Furukawa M.K. в 2007 году (Furukawa M.K. и соавт., 2007) для оценки состояния шейных лимфатических узлов (рис. 3.2.12). В данной системе существует 4 типа эластограмм, различающиеся в зависимости от жесткости зоны интереса. Первому типу соответствует неоднородное окрашивание лимфатического узла с наличием хаотично распределенных синих и красных (соответствующих по жесткости неизменной клетчатке) участков на фоне зеленого окрашивания лимфатического узла. Четвертый тип соответствует синему окрашиванию узла с наличием включений зеленого цвета и свидетельствует о жесткости соответствующей злокачественной метастатической трансформации.

Таким образом, при сопоставлении эластографической характеристики ЛГТ вышеуказанным классификациям, можно отметить их соответствие второму эластотипу по классификации Ueno E., и третьему эластотипу по классификации Furukawa M.K. Данные типы характеризуются признаками неоднородности структуры очага с преобладанием эластичного компонента различной жесткости. Необходимо отметить, что ни в одном случае не было отмечено наличия участков красного цвета, соответствующих жесткости ПЖК, в структуре ЛГТ, что дополнительно указывало на патологическую перестройку клетчатки, сопровождающуюся повышением ее жесткости. Так как принципиальное значение имело отличие жесткости участков липогипертрофии и ПЖК при установленном диагнозе, и применение указанных скоринговых систем в конкретных диагностических ситуациях, клиническое значение эластотипов по указанным классификациям мы не учитывали.



Ueno E., Tsukubo 2006

Рисунок 3.2.12 – Классификации эластографических изображений Ueno E. (2006) и Furukawa M.K. (2007)

Подтверждение информации о перестройке ткани в зонах ЛГТ с наличием эластичного компонента различной жесткости было получено с помощью вычисления индекса жесткости при сопоставлении жесткости ЛГТ и окружающей неизменной ПЖК. Для этого ориентировались на наиболее измененные, окрашенные синим цветом участки. Все исследования были проведены с учетом рекомендаций по стандартизированной методике КЭГ. При расчете индекса жесткости (Strain Ratio) во всех случаях и во всех группах

ЛГТ отмечено повышение жесткости зоны интереса. Разброс показателей варьировал в достаточно широком диапазоне, показатели составили от 1,17 до 4,38, медиана показателя составила 1,69. Это также подтверждало преобладание эластического компонента, но различной жесткости. Так, к примеру, злокачественное перерождение рака молочной железы, предполагающее высокую жесткость, имеет значение данного индекса свыше 4,3.

В качестве примера можно привести следующее клиническое наблюдение.

Больная П., 64 года. Диагноз СД 1 типа установлен 15 лет назад, назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме. Суточная доза инсулина 126 ЕД (1,1 ЕД/кг). Уровень HbA1c 8,9%. Инъекции инсулина выполнялись в переднюю брюшную стенку и латеральные поверхности бедер. При осмотре и пальпации мест инъекций в области передней брюшной стенки выявлены участки ЛГТ умеренно повышенной эхогенности с четким неровным контуром, размером до 7x8 мм. При сканировании в В-режиме в передней брюшной стенке лоцирован участок ЛГТ повышенной эхогенности с нечетким контуром (группа 2). В режиме КЭГ отмечено неоднородное окрашивание участка синим цветом, с наличием участков зеленого цвета по периферии (второй эластотип по классификации Ueno E., и третий эластотип по классификации Furukawa M.K.), в режиме КЭГ более подчеркнут контур. При вычислении коэффициента жесткости его значение составило 4,38 - 4,63 (рис.3.2.13).

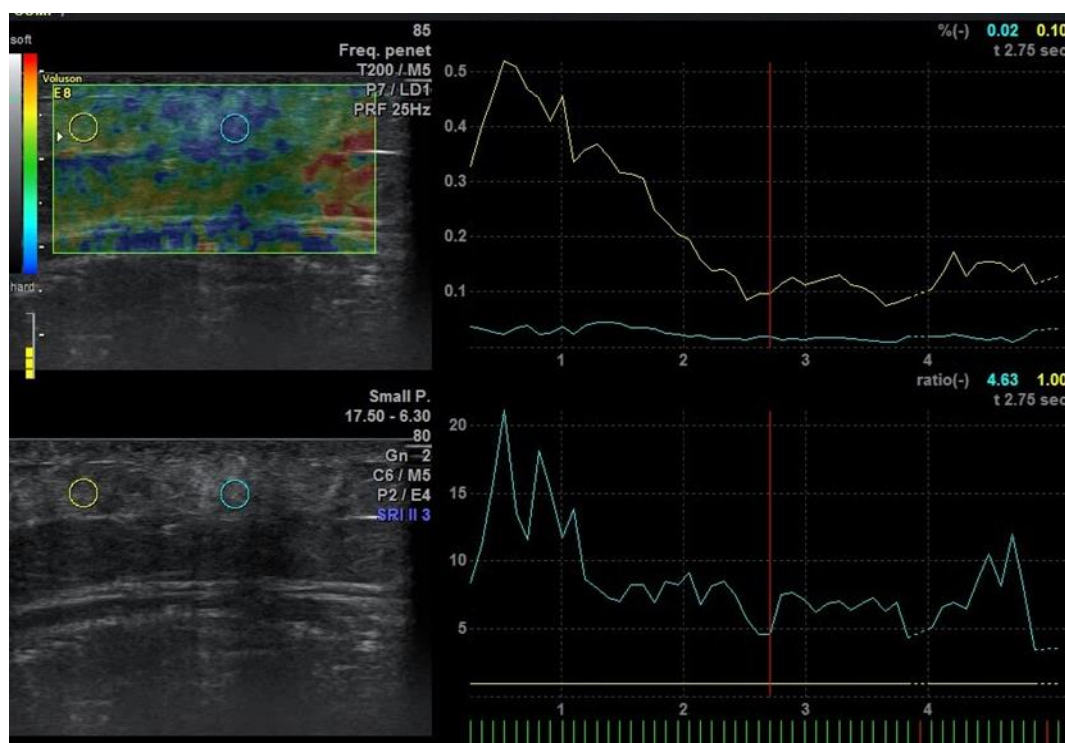


Рисунок 3.2.13 – Ультразвуковая характеристика ЛГТ в ПЖК передней брюшной стенки у больной П. с СД 1 типа.

В левой половине: сверху режим сканирования в режиме цветокодирования участков различной жесткости (Real-Time Elastography); внизу сканирование в В-режиме.

Визуализирован гетерогенный участок ЛГТ повышенной эхогенности с нечетким контуром. Стандартизированные поля измерения (в виде круга): синий установлен в проекцию ЛГТ, желтый в проекцию неизменной ПЖК. Справа – кривые измерения сжимаемости и коэффициента жесткости ЛГТ.

Оценивая параметры индекса жесткости (Strain Ratio) у пациентов СД 1 и 2 типа, можно отметить их сходство. Каких-либо статистически значимых различий данных групп пациентов не отмечено (табл. 3.2.3).

Таблица 3.2.3 – Значения индекса жесткости (Strain Ratio) ЛГТ у пациентов с СД 1 и 2 типов

СД 1 типа	СД 2 типа	P
1,66 (1,46 - 2,08)	1,74 (1,59 - 1,97)	0,24

Данные представлены как медианы (25-75 процентиля).

Отличий по коэффициенту жесткости в группах визуализации ЛГТ также отмечено не было (табл. 3.2.4).

Таблица 3.2.4 – Значение индекса жесткости (Strain Ratio) в группах визуализации ЛГТ

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P-value
Коэффициент жесткости	1,68 (1,5; 1,79)	1,74 (1,5; 1,98)	1,76 (1,66; 2,2)	1,67 (1,48;1,78)	0,54

Данные представлены как медианы (25; 75 процентиля).

При корреляционном анализе не выявлено взаимосвязей между коэффициентом жесткости и количеством участков ЛГТ ($r=0,04$, $p=0,34$), суммарной площадью и объемом ЛГТ ($r=0,05$, $p=0,3$ и $r=-0,18$, $p=0,03$ соответственно).

Таким образом, использование режима КЭГ в режиме реального времени позволяет более точно и полно оценивать данные, полученные в В-режиме. При визуализации низкого качества и в ситуациях, вызывающих сомнение, использование данной технологии предоставляет необходимый объем информации для принятия решения о наличии участков ЛГТ и обеспечивает необходимую детализацию выявленных изменений. Использование общепринятых скоринговых систем, позволяет оценить структуру участков ЛГТ и дифференцировать их от иных очаговых изменений ПЖК. Измерения коэффициента деформации позволяет дать полуколичественную характеристику жесткости ЛГТ объективно, минимизируя или исключая субъективную оценку исследователя, и подтвердить иным диагностическим способом выявленные изменения.

3.2.3. Исследование васкуляризации зон липогипертрофии в местах инъекций инсулина в режиме трехмерного статического энергетического доплеровского картирования

После того, как мы добились убедительной детальной визуализации при помощи двух различных методов сканирования – в В-режиме и КЭГ, режим исследования объемного кровоснабжения должен был дать ответ на еще два вопроса. Во-первых, при помощи уже данной технологии позволить убедиться в отличии предполагаемого участка ЛГТ от окружающей ПЖК, а во-вторых, получить информацию о состоянии кровоснабжения указанного участка.

При осмотре в дуплексном режиме (В-режим + энергетическое доплеровское картирование) отмечалось снижение васкуляризации зон крупных ЛГТ, проявляющееся в уменьшении количества «окрашенных» сосудов. Статическое объемное сканирование с последующей реконструкцией объемного изображения подчеркивало данное обстоятельство (рис. 3.2.14).

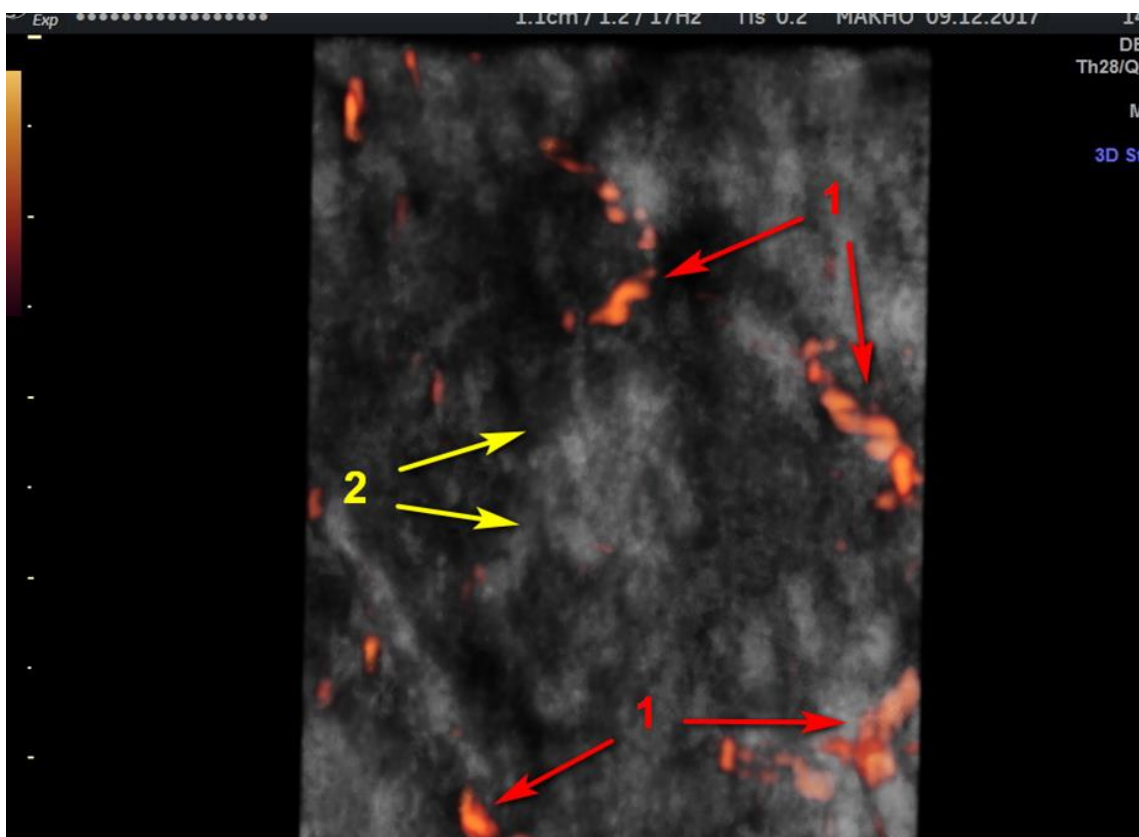


Рисунок 3.2.14 – Статическая объемная реконструкция участка ЛГТ в ПЖК передней брюшной стенки в зоне инъекций инсулина у больного СД. Режим 3D-ЭДК. 1 – кровеносные сосуды ПЖК в режиме ЭДК; 2 – реконструкция участка ЛГТ. Пациентка Б., 78 лет, СД 2 типа в течение 31 года, длительность инсулинотерапии 10 лет, суточная доза инсулина 40 ЕД.

После формирования объемной реконструкции участка ЛГТ проводили реконструкцию контура самой ЛГТ с шагом 12° , с последующим измерением ее объема (рис. 3.2.15).

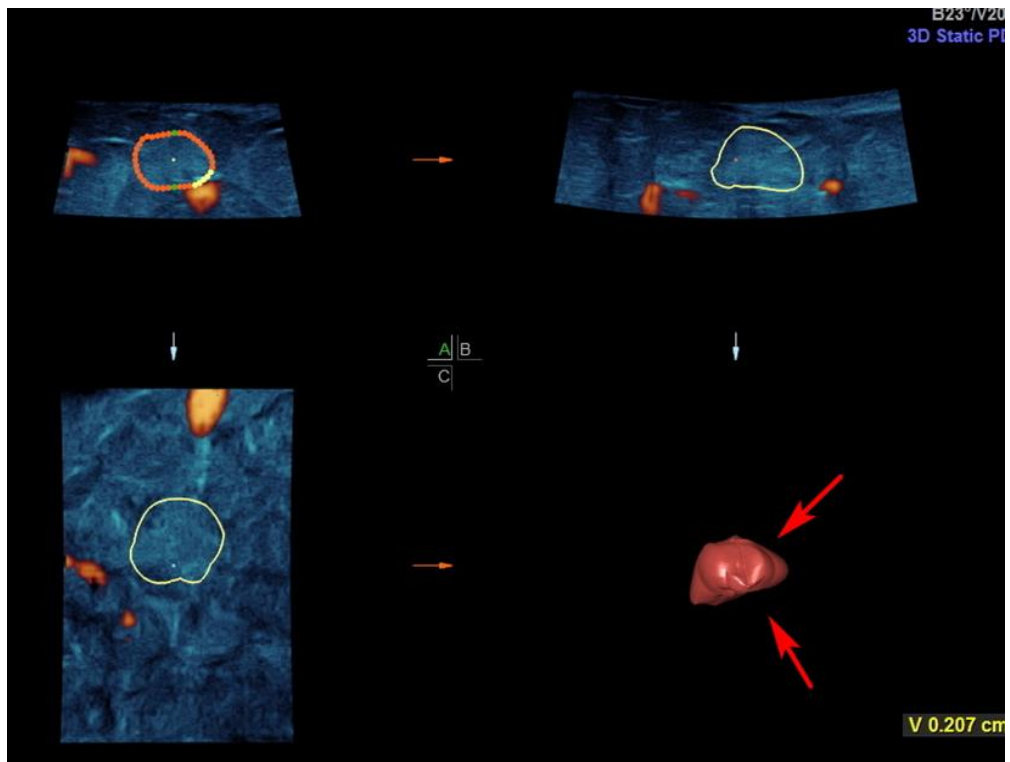


Рисунок 3.2.15 - Статические 3D-плоскости сечения зоны интереса.

В правом нижнем углу (выделение стрелками) режим отображения геометрии оболочки (реконструкция контура ЛГТ) с использованием программы визуализации VOCAL™.

Пациентка Б., 78 лет, больна СД 2 типа 31 год, длительность инсулинотерапии 10 лет, суточная доза инсулина 40 ЕД.

Объем участков ЛГТ варьировал в широких пределах, от 11,7 мм³ до 2571 мм³ (медиана – 201,4 мм³, 25-й и 75-й процентиль – 121,3 мм³ и 468,1 мм³ соответственно). Статистически значимых различий объемов ЛГТ при СД 1 и 2 типа отмечено не было ($p=0,38$). Необходимо отметить, что объем большей части визуализированных ЛГТ (85,3%) составлял менее 1 см³.

Данные о распределении объема участков ЛГТ в зависимости от типа диабета представлены в табл. 3.2.5.

Далее, при помощи программного обеспечения VOCAL™, выполнялся автоматический расчет индексов кровоснабжения в пределах реконструированного контура ЛГТ (рис. 5.4.3), позволяющий количественно оценить плотность сосудов и кровотоков зоны интереса.

Таблица 3.2.5 – Объем участков ЛГТ у пациентов с СД 1 и 2 типов

СД 1 типа (n=47)	СД 2 типа (n=77)	P
244,6 (141,4 – 468,1)	179,0 (103,2 – 661,9)	0,38

Данные представлены как медианы, 25 и 75 процентиля.

Последующее аппаратное измерение указанных индексов в окружающей участок ЛГТ не измененной ПЖК (рис. 3.2.16), принятой в качестве референсной зоны, подтвердило снижение кровоснабжения в зонах ЛГТ (табл. 3.2.6).

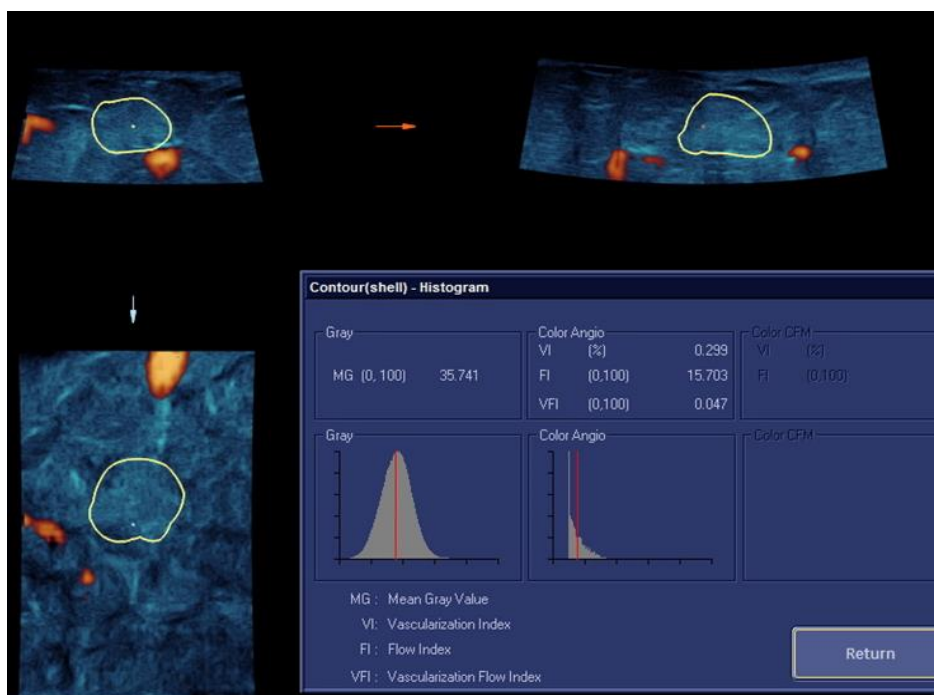


Рисунок 3.2.16 - Анализ кровоснабжения участка ЛГТ в ПЖК передней брюшной стенки в зоне инъекции инсулина у больного СД.

Программа визуализации VOCAL™, измерение проводится в пределах реконструированного контура. В правом нижнем углу показатели индексов кровоснабжения участка ЛГТ. Пациентка Б., 78 лет, больна СД 2 типа 31 год, длительность инсулинотерапии 10 лет, суточная доза инсулина 40 ЕД.

Таблица 3.2.6 – Соотношение индексов кровоснабжения ЛГТ и окружающей неизменной ПЖК

Сосудистые индексы	Участки ЛГТ (n=124)	Референсная клетчатка (n=124)	P
VI	0,143 (0,029 - 0,459)	1,398 (0,279 - 5,254)	0,0002
FI	12,9 (11,5 - 16,0)	16,1 (12,8 - 17,5)	0,001
VFI	0,022 (0,004 - 0,06)	0,241 (0,031 - 0,65)	0,0003

Данные представлены как медианы, 25-75 перцентили.

Во всех случаях отмечено статистически значимое уменьшение показателей индексов кровоснабжения ЛГТ, в сравнении с окружающей ПЖК. Так, медиана индекса VI, отмечающего общее количество цветных вокселей, картированных ЭДК в объеме ЛГТ и позволяющего судить о количестве или плотности сосудов в указанном объеме, оказалась меньше практически в 10 раз. Показатель медианы индекса FI, отражающего средние показатели яркости вокселей, картированных ЭДК и позволяющего судить о скорости кровотока, был также значимо меньше аналогичного показателя в окружающей клетчатке. Медиана индекса VFI, отражающего средневзвешенное число цветных вокселей к общему числу вокселей в трехмерной эхограмме и позволяющего судить о васкуляризации и интенсивности потока, также была ниже практически в 10 раз.

Сопоставление показателей индексов кровоснабжения в группах пациентов с СД 1 и 2 типа демонстрировало сходные изменения параметров кровоснабжения в зонах ЛГТ (Таб. 3.2.7).

Таблица 3.2.7 – Распределение индексов кровоснабжения у пациентов с СД 1 и 2 типов

Индексы кровоснабжения	СД 1 типа (n=47)	СД 2 типа (n=77)
VI	0,138 (0,03 - 0,4)	0,221 (0,03 - 0,47)
FI	12,9 (11,4 - 15,7)	14,5 (11,7 - 16,0)
VFI	0,018 (0,004 - 0,06)	0,04 (0,005 - 0,06)

Данные представлены как медианы, 25-75 перцентили. Различия между группами статистически не значимы, $p > 0,005$

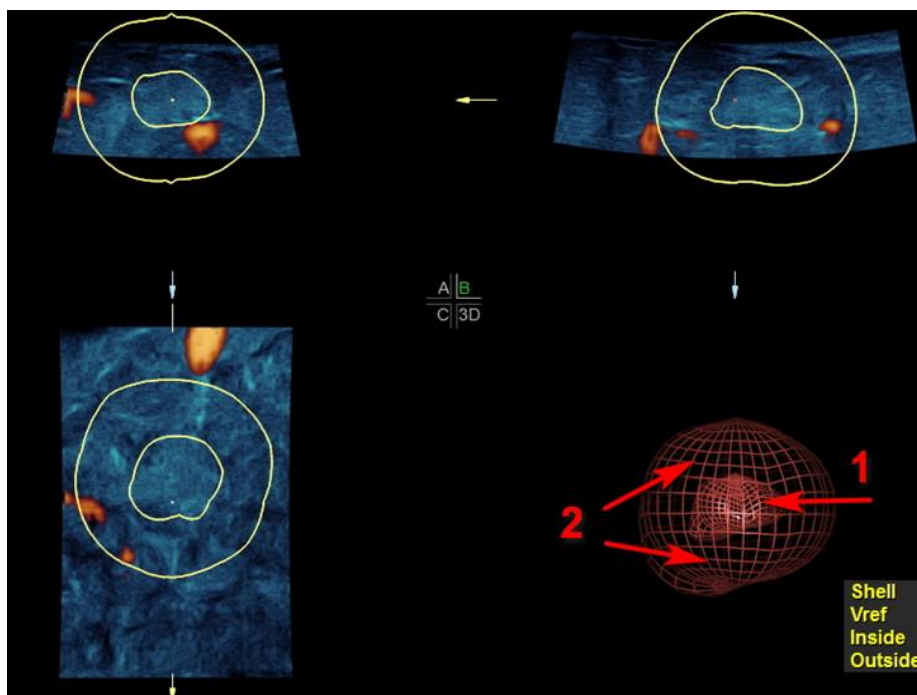


Рисунок 3.2.16 – Статические 3D-плоскости сечения зоны интереса.

В правом нижнем углу с использованием программы визуализации VOCAL™ проведено автоматическое аппаратное определение виртуальной оболочки вокруг контура поражения, с заданной пользователем толщиной. Стрелка №1 - режим отображения геометрии оболочки (реконструкция контура ЛГТ). Стрелка №2 реконструированная программным обеспечением VOCAL™ виртуальная оболочка вокруг контура поражения.

Оболочка отображается в виде слоя вокруг зоны поражения.

Пациентка Б., 78 лет, больна СД 2 типа в течение 31 года, длительность инсулинотерапии 10 лет, суточная доза инсулина 40 ЕД.

В качестве примера можно продемонстрировать следующее клиническое наблюдение.

Больная К., 75 лет. Диагноз СД 2 типа установлен 3 года назад, назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме. Суточная доза инсулина в пределах 32 ЕД (0,5 ЕД/кг). Уровень HbA1c 7,68%. Инъекции инсулина выполнялись в переднюю брюшную стенку и латеральные поверхности бедер. При УЗИ мест инъекций в В-режиме параумбиликально справа выявлен участок ЛГТ повышенной эхогенности с четким ровным контуром (группа 1), размером 7,7x6,1x7,0 мм (глубина залегания от центра – 7,9 мм). В режиме КЭГ отмечено однородное окрашивание участка синим

цветом, с наличием участка зеленого цвета по периферии (второй эластотип по классификации E. Ueno и др. и третий эластотип по классификации Furukawa и др.). При вычислении коэффициента жесткости его значение составило 1,65. Исследование кровоснабжения в режиме ЭДК при статическом объемном сканировании с последующей реконструкцией объемного изображения, отметило обеднение васкуляризации ЛГТ. Вычисление индексов кровоснабжения с использованием программного обеспечения VOCAL™ подтвердило данное обстоятельство (рис. 3.2.17).

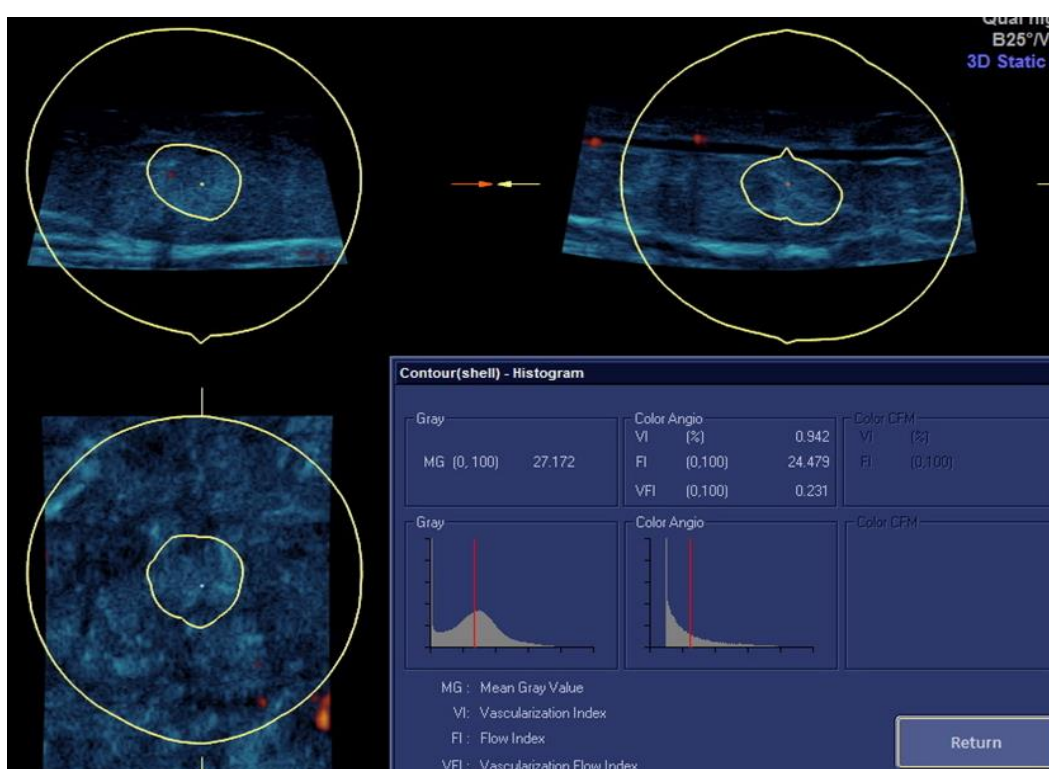


Рисунок 3.2.17 - Анализ васкуляризации виртуальной оболочки вокруг контура поражения (участка ЛГТ), с заданной пользователем толщиной в ПЖК передней брюшной стенки зоны инъекций инсулина у больной СД. Программа визуализации VOCAL™, измерение проводится в пределах виртуальной оболочки вокруг реконструированного контура. В правом нижнем углу показатели индексов кровоснабжения виртуальной оболочки.

При исследовании у данной пациентки отмечено снижение всех индексов объемного кровоснабжения участка ЛГТ, в сравнении с окружающей ПЖК (табл. 3.2.8).

Таблица 3.2.8 – Соотношение индексов кровоснабжения участка ЛГТ и окружающей ПЖК, аппаратно принятой в качестве референсной зоны

Параметр	Участок ЛГТ	Референсная зона
VI	0,83	0,94
FI	16,97	24,48
VFI	0,14	0,23

Таким образом, после того как участок ЛГТ достоверно был визуализирован в В-режиме и КЭГ, мы исследовали его с помощью технологии объемной васкуляризации 3D-ЭДК, с использованием программного обеспечения VOCAL™. Использование VOCAL™ позволило максимально точно оценить объем поражения, применяя методику реконструкции контура участка ЛГТ. Объемная 3D-реконструкция участка ЛГТ, совмещенная с ЭДК, выявила снижение кровоснабжения крупных ЛГТ, что проявлялось визуальным уменьшением количества сосудов. Эта особенность была подтверждена при помощи количественного вычисления индексов кровоснабжения 3D-ЭДК, с использованием программного обеспечения VOCAL™. При сравнении с участками неизменной ПЖК выявлено статистически значимое снижение значений индексов кровоснабжения (VI, FI и VFI) в зонах ЛГТ. Полученные данные дают количественную характеристику снижения васкуляризации зон ЛГТ в местах инъекций инсулина.

3.3. Взаимосвязь ультразвуковых характеристик липогипертрофии в местах инъекций инсулина с особенностями течения СД, качеством гликемического контроля и параметрами вариабельности гликемии

На следующем этапе исследования проведено сопоставление характеристик ЛГТ, полученных при мультипараметрическом УЗИ, с особенностями течения и лечения заболевания, качеством контроля гликемии. Предметом особого анализа стала связь характеристик ЛГТ с параметрами ВГ.

На первом этапе анализа изучены связи между объемом ЛГТ и клинико-лабораторными характеристиками больных. Установлено, что 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 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 ($r=0,29$, $p=0,001$). Однако суммарный объем ЛГТ с длительностью инсулинотерапии не коррелировал ($r=0,09$, $p=0,32$). Изменения в ПЖК в зонах инъекций инсулина фиксировались с помощью УЗИ даже при небольшой длительности инсулинотерапии. В частности, липогипертрофии выявлены у двух пациентов, получавших инсулин в течение трех месяцев. Среди обследованных с длительностью инсулинотерапии до 5 лет ($n=43$) липогипертрофии зафиксированы с помощью УЗИ в 39 случаях (90,7%), а с помощью пальпации – в 21-м (48,8%). У пациентов, получавших инсулин более 5 лет ($n=81$), участки липогипертрофии выявлены в 68 случаях по данным УЗИ и в 63-х – по данным пальпации. Таким образом, в этой группе частота выявления липогипертрофии по данным УЗИ и пальпации отличалась в меньшей степени (84% и 77,8% пациентов соответственно). Каких-либо отличий у пациентов с СД 1 и 2 типа отмечено не было.

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

Больная П., 22 года. Диагноз СД 1 типа установлен установлен 3 месяца назад, назначена инсулинотерапия в базис-болюсном режиме. Получала инсулины человека (Росинсулин Р и С), инсулин гларгин 100 ЕД/мл (Лантус) и инсулин лизпро (Хумалог). Суточная доза инсулина в пределах 22–26 ЕД (0,46–0,54 ЕД/кг). Уровень HbA1c 7,6%. Инъекции инсулина выполнялись в переднюю брюшную стенку и латеральные поверхности бедер. При осмотре и пальпации мест инъекций в области бедер выявлены участки уплотнений ПЖК размером до 1 см. При УЗИ мест инъекций выявлены участки повышения эхогенности в области правого и левого бедра площадью до 16 мм² (рис. 3.3.1).

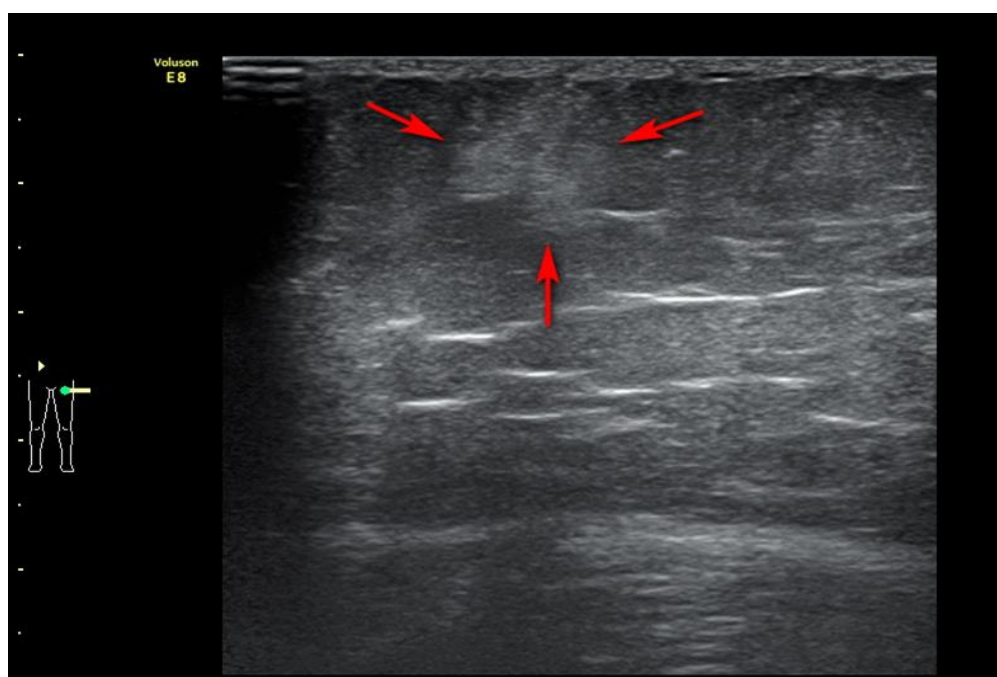


Рисунок 3.3.1 - Участок ЛЖТ умеренно повышенной эхогенности с неровным четким контуром (отмечен красными стрелками), расположенный в верхней трети левого бедра, в зоне инъекции инсулина.

При анализе связи объема участков ЛЖТ с характеристиками инсулинотерапии выявлена прямая корреляция между объемом образований и суточной дозой короткого/ультракороткого инсулина ($r=0,35$, $p<0,001$);

связи с общей суточной дозой и дозой базального инсулина при этом не зафиксировано ($r=0,09$, $p=0,32$ и $r=0,009$, $p=0,92$ соответственно). Не выявлено различий в объеме ЛГТ у больных на разных режимах инсулинотерапии, а также связи с уровнем антиинсулиновых антител.

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 ($r=0,4$, $p<0,0001$). С индексом LBGI связи не обнаружено ($r=-0,07$, $p=0,44$). 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 параметров 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 НМГ с анализом времени в диапазонах (TIRs) и математическим анализом ВГ. Данные рассчитывались для дневных, ночных часов, а также для суточных записей. Результаты представлены в табл. 3.3.1.

Суммарный объем участков ЛГТ не коррелировал со средним уровнем гликемии (табл. 3.3.2). При анализе связей объема ЛГТ с показателями времени в диапазонах выявлена положительная связь со временем в диапазоне гипогликемии (TBR) в дневные часы ($r=0,4$, $p=0,01$). Связи с TBR в ночные часы и сутки не были статистически значимы. С временем в целевом диапазоне (TIR) и временем в диапазоне гипергликемии (TAR) объем ЛГТ не коррелировал. Вместе с тем, при анализе связей с параметрами

ВГ выявлена положительная корреляция суммарного объема с 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. Это в целом согласуется с данными анализа связей объема ЛГТ с параметрами ВГ, рассчитанными по дискретным измерениям гликемии. С параметрами ВГ в ночные часы взаимосвязей не выявлено.

Не выявлено связей объема ЛГТ с антропометрическими показателями (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ), параметрами липидного обмена (уровнем общего холестерина, холестерина ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов), уровнем СРБ, фибриногена, показателями гемограммы.

Таблица 3.3.1 – Параметры гликемического контроля, рассчитанные по
данным НМГ

Параметр	Дневные часы (6.00 – 23.59)	Ночные часы (0 – 5.59)	Сутки
Средняя гликемия, ммоль/л	9,0 (8,1; 10,5)	8,1 (7,1; 9,6)	9,0 (7,7; 10,1)
TIR, %	40,9 (25,1; 58,2)	63,8 (22,7; 78,5)	42,2 (32,1; 66,5)
TAR, %	54,9 (30,1; 65,2)	52,5 (39,8; 69,2)	36,2 (0; 72,7)
TBR, %	1,7 (0; 4,4)	1,1 (0; 4,4)	1,1 (0; 4,4)
SD, ммоль/л	2,4 (2,0; 3,0)	1,6 (1,2; 2,3)	2,5 (1,9; 2,9)
MAGE, ммоль/л	5,1 (4,3; 6,1)	2,9 (2,0; 4,8)	4,8 (4,2; 5,9)
LI, (ммоль/л) ² /час	4,0 (2,6; 6,5)	1,7 (0,9; 3,5)	3,1 (1,6; 4,5)
CONGA-2, ммоль/л	7,0 (6,3; 8,0)	6,7 (5,8; 7,9)	7,4 (6,3; 8,2)
J-индекс, (ммоль/л) ²	44,2 (33,1; 54,4)	32,2 (23,4; 40,6)	41,7 (30,8; 53,2)
HBGI, усл. ед.	8,0 (4,8; 11,4)	4,8 (2,1; 7,1)	7,3 (4,3; 10,9)
LBGI, усл. ед.	1,2 (0,3; 2,3)	0,9 (0; 2,3)	1,5 (0,6; 2,5)
MAG, ммоль/л*час	2,2 (1,7; 3,0)	1,4 (1,1; 2,2)	1,9 (1,4; 2,5)

Данные представлены как медианы, 25; 75 перценти. N = 37

Таблица 3.3.2 – Корреляционные связи между суммарным объемом участков ЛГТ и параметрами гликемического контроля, рассчитанными по данным НМГ

Параметр	Дневные часы (6.00 – 23.59)	Ночные часы (0 – 5.59)	Сутки
Средняя гликемия	-0,08	0,1	-0,02
TIR	0,07	-0,08	0,02
TAR	-0,18	0,03	-0,04
TBR	0,40*	0,29	0,31
SD	0,33*	0,19	0,29
MAGE	0,37*	0,31	0,37*
LI	0,34*	0,13	0,32*
CONGA-2	-0,17	0,03	-0,13
J-индекс	0,06	0,15	0,1
HBGI	0,09	0,20	0,1
LBGI	0,33*	0,18	0,35*
MAG	0,18	0,16	0,16

Представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Звездочкой обозначены достоверные коэффициенты корреляции ($p < 0,05$).

На следующем этапе были проанализированы клинические характеристики пациентов с различными типами ЛГТ, выделенными при исследовании в В-режиме (табл. 3.3.3). Нами не установлено достоверных различий по возрасту, соотношению ОТ/ОБ, длительности инсулинотерапии, суточной дозе инсулина, в том числе при пересчете на массу тела, суточной дозе базального и прандиального (короткодействующего) инсулина между больными с различными вариантами ЛГТ (ANOVA Краскела – Уоллиса: $p=0,57$, $p=0,33$, $p=0,19$, $p=0,21$, $p=0,54$, $p=0,29$ и $p=0,19$ соответственно). Суточная доза инсулина короткого действия была наибольшей у пациентов с 4 вариантом ЛГТ.

Таблица 3.3.3 - Клинические характеристики больных СД с различными вариантами ЛГТ

Параметр	Вариант ЛГТ			
	1-й (n=22)	2-й (n=46)	3-й (n=12)	4-й (n=27)
Возраст, годы	62 (48; 69)	61 (32; 67)	59,5 (53,5; 61,5)	54 (39; 67)
ИМТ, кг/м ²	33,6 (29,4; 39,2)	29 (22; 37,3)	29,7 (23,7; 41,8)	28,4 (24,5; 33,3)
ОТ/ОБ	0,95	0,87	0,98	0,91
Длительность инсулинотерапии, годы	8 (5; 12)	10 (4; 18)	15 (8; 18)	13 (4; 23)
Суточная доза инсулина, ЕД	58 (44; 68)	48 (38; 72)	71,5 (47; 97,5)	58 (32; 74)
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	0,7 (0,5; 0,88)	0,7 (0,4; 0,86)	0,63 (0,5; 0,8)	0,73 (0,55; 0,98)
Суточная доза базального инсулина, ЕД	28 (20; 34)	25 (19; 39)	30 (22; 40)	32 (22; 54)
Суточная доза короткодействующего инсулина, ЕД	33 (24; 42)	26 (20; 38)	30 (20; 36)	37 (32; 44)

Данные представлены как медианы, 25 и 75 перцентили.

Не выявлено различий между группами пациентов с разными 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). Наиболее высокие значения постпрандиальной гликемии и MAGE обнаружены у больных с третьим

вариантом ЛГТ, в то время как значения LBGI в среднем оказались выше у пациентов с четвертым вариантом (табл. 3.3.4).

Таблица 3.3.4 - Параметры гликемического контроля у больных СД с различными вариантами ЛГТ

Параметр	Вариант ЛГТ			
	1-й (n=22)	2-й (n=46)	3-й (n=12)	4-й (n=27)
НbA1c, %	9,3 (7,8; 10,6)	8,5 (7,8; 10,6)	9,1 (8,3; 10,1)	8,9 (7,7; 10,1)
Гликемия натощак, ммоль/л *	10 (7,8; 14,4)	9,7 (7,9; 11,3)	10,6 (8,7; 13,7)	10,5 (8,6; 13,5)
Гликемия через 2 часа после еды, ммоль/л *	12,4 (10,8; 14,6)	12,6 (10,2; 15,2)	15,2 (12,0; 16,9)	10,3 (6,3; 14)
MAGE, ммоль/л	4,4 (2,8; 4,9)	4,1 (3,2; 5,9)	6,5 (4,1; 9,2)	4,8 (3,4; 6,5)
LI, (ммоль/л) ² /час	2,7 (1,6; 4,7)	2,6 (1,6; 4,6)	2,6 (1,7; 4,0)	5,2 (2,4; 9,6)
HBGI, усл. ед.	9 (5,7; 17,2)	9,8 (5,8; 15,8)	11,8 (7,9; 15,1)	15,3 (8,7; 22,0)
LBGI, усл. ед.	0,02 (0; 1,13)	0,1 (0; 3,1)	0,01 (0; 1,3)	0,86 (0,1; 3,5)

Данные представлены как медианы, 25-е и 75-е процентиля. * усредненные показатели за первые 3 дня госпитализации. Индексы ВГ рассчитывались по данным дискретных измерений уровня глюкозы в капиллярной крови.

Не выявлено достоверных различий между сравниваемыми группами по показателям липидного обмена и СРБ (все $p > 0,05$).

В модели дискриминантного анализа, включавшей в качестве независимых детерминант ИМТ, длительность инсулинотерапии, дозы базального и прандиального инсулина, уровень НbA1c и параметры ВГ,

рассчитанные по данным дискретных измерений глюкозы, а в качестве зависимой – тип ЛГТ с высокой или умеренно повышенной эхогенностью (объединенные 1-2-й и 3-4-й варианты), подтверждена ассоциация индекса MAGE с эхогенностью ЛГТ ($p=0,04$, параметры модели: $p=0,04$, точность распознавания: 73,8%).

Индекс жесткости (Strain Ratio) – полуколичественная характеристика, полученная при КЭГ, не показала значимых взаимосвязей с клиническими и метаболическими параметрами. Прослеживалась слабая отрицательная корреляция между индексом жесткости и объемом ЛГТ ($r=-0,25$, $p=0,005$). Пациенты с фиброзом в участках ЛГТ не отличались достоверно от пациентов без фиброза по значениям индекса жесткости (1,71, 1,57-1,79 и 1,55, 1,48-1,84 соответственно, $p=0,3$).

При анализе корреляционных связей индексов объемного кровотока с другими ультразвуковыми, клиническими и лабораторными данными получены следующие результаты. 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, $p \geq 0,17$).

Не обнаружено корреляций индексов кровотока с длительностью инсулинотерапии, суточной дозой инсулина (включая базальный и прандиальный компоненты). Индексы кровотока у больных, находящихся на разных режимах инсулинотерапии, представлены в табл. 3.3.5. Как видно из таблицы, наименьшие значения индексов VI и VFI обнаружены у пациентов на базис-болусной 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 на базальном инсулине ($p=0,04$). Связь с уровнем антител к инсулину не обнаружена.

Таблица 3.3.5 – Индексы васкуляризации участков ЛГТ у больных СД, находящихся на разных режимах инсулинотерапии

Режиминсулинотерапии	VI	FI	VFI
Базальный инсулин (n=11)	0,48 (0,38; 1,99)	12,0 (11,5; 13,2)	0,06 (0,25; 1,26)
Фиксированные комбинации инсулина (n=7)	0,47 (0,14; 0,80)	16,5 (16,0; 17,1)	0,09 (0,02; 0,15)
Базис-болюсная инсулинотерапия			
• МИИ (n=82)	0,12 (0,03; 0,40)*	12,9 (11,4; 15,9)	0,02 (0,004; 0,06)*
• ППИИ (n=7)	0,88 (0,04; 1,72)	12,3 (11,7; 12,9)	0,12 (0,004; 0,24)

Данные представлены как медианы, 25-75 процентиля. Звездочка – статистически значимое различие с пациентами на базальном инсулине.

При изучении взаимосвязей между значениями индексов кровотока с параметрами контроля гликемии (HbA1c, индексы ВГ, рассчитанные по данным дискретных измерений) статистически значимых взаимосвязей не выявлено. Однако, при оценке связей с параметрами ВГ, установленными по данным НМГ, обнаружена обратная корреляция индекса VI с временем в целевом диапазоне (TIR) и прямая корреляция – с временем в диапазоне гипергликемии (TAR). Индекс FI показал отрицательные корреляции со среднесуточными параметрами ВГ: SD и LI (табл. 3.3.6).

Таблица 3.3.6 – Корреляционные связи между индексами кровоснабжения ЛГТ и параметрами гликемического контроля, рассчитанными по данным НМГ

Параметр	VI	FI	VFI
Средняя гликемия	0,27	-0,09	0,07
TIR	-0,36*	0,03	-0,2
TAR	0,35*	-0,02	0,16
TBR	-0,26	-0,21	-0,13
SD	0,15	-0,36*	0,01
MAGE	0,13	-0,28	0,004
LI	0,13	-0,39*	0,02
CONGA-2	0,24	0,01	0,04
J-индекс	0,26	-0,15	0,06
HBGI	0,27	-0,11	0,08
LBGI	0,003	-0,13	0,07
MAG	0,1	-0,31	0,004

Представлены коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Звездочкой обозначены достоверные коэффициенты корреляции ($p < 0,05$). Приведены среднесуточные параметры гликемического контроля.

Представленные данные в целом свидетельствуют о связи количественных характеристик участков ЛГТ, получаемых при мультипараметрическом УЗИ, с особенностями инсулинотерапии, с одной стороны, и параметрами гликемического контроля, с другой. При условии нарушения техники инъекций участки ЛГТ могут формироваться в зонах инъекций в течении нескольких недель. Суммарный объем ЛГТ выше у пациентов с пальпируемыми участками и положительно коррелирует с дозой короткодействующего инсулина. Снижение кровоснабжения в зонах ЛГТ наиболее выражено у больных на базис-болюсной инсулинотерапии. Проведенный нами детальный анализ параметров гликемического контроля,

в том числе с применением НМГ, показал, что рост объема и снижение васкуляризации ЛГТ ассоциированы с ухудшением качества контроля гликемии, увеличением ВГ, возрастанием риска гипогликемии.

ОБСУЖДЕНИЕ

История изучения осложнений, вызванных инсулином, насчитывает почти 100 лет. Уже в первые годы клинического применения инсулина было обнаружено, что гормон способен индуцировать атрофию и гипертрофию ПЖК в местах введения. По мере совершенствования технологий производства препаратов инсулина индуцированные инсулином ЛА стали встречаться исключительно редко, в то время как распространенность гипертрофической формы осложнения осталась высокой. Клиническая значимость ЛГТ определяется влиянием на качество гликемического контроля и потребность в инсулине (Gentile S. и соавт., 2016; Климонтов В.В. и соавт., 2020).

В данной работе поставлена цель определить клинические, морфологические и ультразвуковые характеристики ЛГТ в местах инъекций инсулина у больных СД и оптимизировать подходы к ее диагностике.

На первом этапе работы были изучены клинические факторы риска и структурные особенности ЛГТ у 124 госпитализированных больных СД 1 и 2 типа, получавших препараты инсулина на протяжении как минимум трех последних месяцев. Больные были обследованы в условиях эндокринологического отделения научно-исследовательской клиники (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН).

Проведенное исследование показало высокую распространенность участков ЛГТ в зонах инъекций инсулина: при целенаправленном физикальном исследовании, включавшем осмотр и методическую пальпацию зон ЛГТ по рекомендациям S. Gentile и соавт. (Gentile S. и соавт., 2016), участки ЛГТ были выявлены у 70% обследованных больных. Очевидно, причиной столь высокой распространенности ЛГТ являются нарушения техники инъекций, выявленные нами с помощью анкетирования. Из последних по частоте преобладали повторное, нередко многократное, использование игл или более редкая (по сравнению с инструкцией) замена

инфузионных наборов, отсутствие смены мест инъекций, введение инсулина в области ЛГТ, использование игл избыточной длины. Наиболее важным фактором риска с ОШ, равным 40, оказалось отсутствие ротации мест инъекций. Наличие пальпаторно определяемых ЛГТ было ассоциировано с большей длительностью инсулинотерапии. С помощью анализа ROC-кривых установлено, что фактором риска ЛГТ является длительность инсулинотерапии 9 и более лет.

Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований, определивших в качестве факторов риска ЛГТ отсутствие ротации мест инъекций инсулина (Al Hayek A.A. и соавт., 2016; Ji L. и соавт., 2017; Barola A. и соавт., 2018; Gupta S.S. и соавт., 2018; Sürücü H.A., 2018; Tsadik A.G. и соавт., 2018; Gentile S. и соавт., 2019), редкую смену игл (Vardar B., 2007; Blanco M. и соавт., 2013; Al Hayek A.A. и соавт., 2016; Ji L. и соавт., 2017; Gupta S.S. и соавт., 2018; Sürücü H.A., 2018; Tsadik A.G. и соавт., 2018; Gentile S. и соавт., 2019), использование игл избыточной длины (Al Ajlouni M. и соавт., 2015; Al Hayek A.A. и соавт., 2016; Sürücü H.A., 2018) и длительность лечения инсулином (Kordonougi O. и соавт., 2002; Vardar B., 2007; Al Ajlouni M. и соавт., 2015). Высокая частота нарушений техники инъекций, зафиксированная в нашем исследовании, подтверждает данные, полученные другими исследователями (Blanco M. и соавт., 2013; Barola A. и соавт., 2018; Gentile S. и соавт., 2019). Это в очередной раз подчеркивает необходимость обучения (в том числе повторного) правилам техники инъекций больных СД, получающих инсулин. Методической основой такого обучения могут служить недавно вышедшие национальные рекомендации по технике инъекций и инфузии инсулина (Майоров А.Ю. и соавт., 2018).

По нашим данным, риск наличия пальпируемых участков ЛГТ был выше у пациентов, находящихся на базис-болюсной инсулинотерапии (ОШ 2,69, $p=0,03$). Наряду с отсутствием ротации мест инъекций, данный фактор оказался наиболее значимым независимым фактором риска ЛГТ в многофакторном логистическом регрессионном анализе.

В ряде предыдущих исследований зафиксированы более высокие дозы инсулина у больных СД с ЛГТ в местах инъекций (Kordonougi O. и соавт., 2002; Sürücü H.A., 2018). Нами установлено, что больные с пальпаторно определяемыми участками ЛГТ получали более высокие дозы инсулина короткого действия, чем пациенты, у которых ЛГТ не была обнаружена при пальпации, при этом различий по дозам базального инсулина между этими группами не выявлено. Роль дозы инсулина короткого действия как независимого фактора риска ЛГТ была подтверждена в многофакторном дискриминантном анализе. Вероятность наличия пальпируемых участков ЛГТ была повышена у пациентов, получающих короткий/ультракороткий инсулин в дозе $\geq 24,5$ ЕД/сут, или $0,36$ ЕД/кг/сут (ОШ 4,59, $p=0,001$ и ОШ 2,51, $p=0,03$, соответственно). Ранее было показано, что введение аналога инсулина короткого действия лизпро в зону ЛГТ существенно изменяет абсорбцию инсулина из места введения и его сахароснижающий эффект (Famulla S. и соавт., 2016). Специальных исследований, посвященных влиянию ЛГТ на фармакокинетику и фармакодинамику инсулинов длительного и сверхдлительного действия, до настоящего времени не проводилось. Возможно, ЛГТ оказывает более выраженное влияние на абсорбцию короткодействующего инсулина, что приводит к повышению его доз для достижения сахароснижающего эффекта.

В данной работе впервые проведено морфологическое исследование индуцированной инсулином ЛГТ в серии клинических случаев (16 случайно отобранных больных СД). Материал для морфологического исследования был прицельно забран из лоцированных участков ЛГТ, под контролем ультразвуковой навигации. Основной структурной характеристикой ЛГТ явилась гипертрофия и гетерогенность размеров адипоцитов. Это согласуется с представлениями о том, что анаболический и митогенный эффект инсулина является определяющим в механизме возникновения ЛГТ (Gentile S. и соавт., 2016).

Вместе с тем нами зафиксирована определенная гетерогенность морфологических изменений в зонах ЛГТ. У части обследованных пациентов зафиксированы признаки воспалительной инфильтрации (преимущественно лимфомоноцитарной, в единичных случаях с примесью нейтрофилов) в зонах ЛГТ. Это не позволяет исключить роль воспаления в патогенезе данного осложнения. Вероятно, воспалительные реакции развиваются в ответ на механическую травматизацию ПЖК в местах инъекций. Вместе с тем, мы не отметили какой-либо связи между наличием ЛГТ и уровнем антител к инсулину, что подтверждает неиммунный характер индуцированной инсулином ЛГТ и принципиально отличает ее от атрофической формы инсулиновой липодистрофии, при которой ассоциация с уровнем антиинсулиновых антител как правило выявляется (Singha A. и соавт., 2016; Chakraborty P.P. и соавт., 2016). Роль воспаления в формировании индуцированной инсулином ЛГТ заслуживает, на наш взгляд, дальнейших исследований.

Почти у половины обследованных пациентов (7 случаев из 16) с помощью световой микроскопии нами зафиксированы признаки фиброза в участках ЛГТ. При электронно-микроскопическом исследовании участков фиброза прослеживались пучки коллагеновых волокон, фибробласты, отмечалась гиперплазия эндотелия кровеносных сосудов с признаками активации трансэндотелиального транспорта. У трех пациентов с СД 1 типа, имеющих фиброз в зонах ЛГТ, суточная доза инсулина была значительно выше физиологической, что позволяет предположить выраженное нарушение абсорбции инсулина из мест инъекций. Обнаружение фиброза в зонах ЛГТ у части больных СД ставит вопрос об обратимости ЛГТ у этих больных.

На следующем этапе исследования нами решалась задача определения ультразвуковых характеристик липогипертрофии в местах введения инсулина при сканировании в В-режиме, компрессионной эластографии и трехмерного статического энергетического доплеровского картирования. У каждого пациента, участвовавшего в исследовании, были изучены все

области тела, когда-либо использованные для введения инсулина. При сканировании в В-режиме очаговые изменения в ПЖК мест введения инсулина были зарегистрированы у 86% обследованных больных (Volkova N. и соавт. 2015; Abu Ghazaleh H. и соавт. 2018; Kapeluto J.E. и соавт. 2018; Волкова Н.И. и соавт. 2019; Климонтов В.В. и соавт. 2018). Таким образом, УЗИ показало большую чувствительность, ощутимо превышающую возможности физикального метода исследования, что согласуется с данными других авторов (Volkova N. и соавт., 2015, 2019; Abu Ghazaleh H., и соавт. 2018; Kapeluto J.E. и соавт., 2018). Доля пациентов с количеством участков ЛГТ более двух по данным УЗИ была выше, чем по данным пальпации. Передняя брюшная стенка оказалась наиболее частой локализацией ЛГТ, что согласуется с данными о выборе мест инъекций.

Эхоскопически ЛГТ регистрировались как участки высокой или незначительно повышенной эхогенности. Как правило, их структура была неоднородной, что согласуется с данными морфологического исследования и не вполне соответствует ранее описанным характеристикам (Волкова Н.И. и соавт. 2011, 2019). Неоднородность структуры, различная эхогенность и характер контуров послужили основой выделения 4-х эхоскопических вариантов ЛГТ. В целом, в нашей выборке преобладали ЛГТ высокой эхогенности, соответствующей эхогенности дермы, фасции и подлежащих мышц, с четким или нечетким контуром. Данные образования были обозначены как 1-й и 2-й вариант ЛГТ соответственно. Вместе с тем, достаточно большую долю (31,8%) составляли ЛГТ умеренно повышенной эхогенности, занимающей промежуточное положение между эхогенностью дермы, фасции и собственно ПЖК, с четким или нечетким контуром. Данные образования были обозначены как 3-й и 4-й вариант ЛГТ соответственно. Эти варианты нечетко дифференцировались от окружающих тканей, особенно в случае нечетких контуров, что затрудняло оценку истинных размеров ЛГТ. Данные обстоятельства, по-видимому, являются одной из причин достаточно большого разброса результатов выявления ЛГТ методом

УЗИ в различных исследованиях (Blanco M. и соавт., 2013; Gentile S. и соавт., 2016; Волкова Н.И. и соавт., 2019).

Особенности эхоструктуры ЛГТ, отмеченные при исследовании в В-режиме, послужили обоснованием для применения компрессионной эластографии (КЭГ) для верификации выявленных изменений. Данная технология для диагностики ЛГТ использована нами впервые. Известно, что КЭГ обладает большей информативностью в ситуациях, когда исследуемые структуры относительно невелики и неубедительно визуализируются при стандартном УЗИ (Осипов Л.В. 2013). Полученные в нашем исследовании данные подтвердили технологические возможности КЭГ, описанные в литературе (Ueno E. и соавт., 2006; Sadigh G. и соавт., 2012; Борсуков А.В. и соавт., 2017; Săftoiu A. и соавт., 2018). Зоны ЛГТ отличались от окружающей ПЖК по жесткости, на что указывало окрашивание данных участков в режиме цветового кодирования. При этом отмечены следующие закономерности. В режиме цветового кодирования, также как и в В-режиме, ЛГТ была представлена неоднородной структурой. Окрашивание преимущественно одного цвета, как правило, встречалось при небольших размерах образований. При этом во всех случаях отмечено практически полное совпадение изображения в В-режиме и в режиме цветового картирования. В случае визуализации низкого качества, с наличием нечетких контуров ЛГТ, режим КЭГ позволял более четко установить контуры образования за счет выделения (подчеркивания) цветом нечетких контуров (при полипроекционном сканировании) и, соответственно, оценить истинные размеры ЛГТ.

Сопоставляя полученные таким образом результаты с наиболее распространенными скоринговыми системами, служащими для систематизации получаемых изображений и последующей стратификации рисков, можно сделать следующие выводы: качественные эластограммы ЛГТ соответствуют второму эластотипу по классификации E. Ueno и др. (Ueno E. и соавт., 2006) и третьему эластотипу по классификации Furukawa и др.

(Furukawa M.K. и соавт., 2007). Указанные типы характеризуются признаками неоднородности структуры очага с преобладанием эластичного компонента различной жесткости. Ни в одном из наблюдений в структуре ЛГТ не было отмечено участков красного цвета, соответствующих жесткости ПЖК, что указывало на патологическую перестройку ткани в области ЛГТ, сопровождающуюся повышением ее жесткости.

Дополнительное подтверждение указанному обстоятельству мы получили с помощью вычисления индекса жесткости (Strain Ratio) при сопоставлении жесткости ЛГТ и окружающей данный участок неизменной ПЖК. При исследовании отмечено повышение данной характеристики во всех случаях выявленных ЛГТ. Разброс показателей данного коэффициента варьировал в широких пределах, но во всех случаях указывал на большую, в сравнении с окружающей клетчаткой, жесткость участков ЛГТ.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что использование режима КЭГ позволяет убедительно визуализировать участки ЛГТ, имеющие незначительное повышение эхогенности в В-режиме. Применение коэффициента жесткости позволяет объективно, минимизируя или исключая субъективную оценку исследователя, подтвердить паттерн выявленных изменений.

Еще одной новой для данной области исследований технологией, примененной в нашей работе, явилось трехмерное статическое ЭДК кровотока (three-dimensional power Doppler angiography, 3D-PDA). Энергетическое доплеровское картирование позволяет кодировать низкоскоростные потоки с превосходящим качеством, что связано с физическими особенностями данного режима и имеет низкую зависимость от угла сканирования, что позволяет сканировать потоки перпендикулярные направлению распространения ультразвукового луча (Лелюк В.Г., 2003). Важной особенностью объемного изображения является возможность вычисления объема сложной неправильной формы структуры при помощи программы объемных расчетов VOCAL™. Данный способ основан на

о контурировании зоны интереса с заданным шагом в интересующей плоскости и позволяет производить необходимые объемные измерения без геометрических допущений, а также имеет более высокую достоверность и надежность, чем при работе с объемными изображениями, получаемыми в двухмерном режиме сканирования (Huang Q. и соавт., 2017; Re C. и соавт., 2019; Eastwood K.A. и соавт., 2017). Описанный метод позволил провести аппаратное вычисление показателей кровоснабжения зон интереса, как в пределах реконструированного контура ЛГТ (отображение геометрии оболочки), так и в пределах автоматически определенной виртуальной оболочки вокруг контура с заданной пользователем толщиной. При этом были генерированы 3 показателя кровоснабжения: индекс васкуляризации (VI), индекс потока (FI) и индекс перфузии или васкуляризационно-поточный индекс (VFI). Данные индексы потенциально отражают степень васкуляризации, скорость потока и перфузию тканей, их можно считать определенным аналогом индексов резистентности и потока при исследовании в режиме импульсно-волнового доплеровского сканирования (Deane C., 2001).

С помощью описанной технологии нами зафиксировано значительное уменьшение васкуляризации областей ЛГТ по сравнению с неизменной ПЖК, что количественно подтверждалось высокодостоверным уменьшением значений индексов VI ($p < 0,0001$), FI ($p = 0,01$) и VFI ($p < 0,0001$). Наиболее резкое снижение продемонстрировали индексы VI и VFI. Следовательно, технология трехмерного статического ЭДК может применяться для неинвазивной оценки кровоснабжения участков индуцированной инсулином ЛГТ.

Проведенное нами мультипараметрическое УЗИ, включающее в себя сканирование в В-режиме, КЭГ с оценкой индекса жесткости и трехмерное статическое ЭДК кровотока позволяет охарактеризовать устойчивый ультразвуковой паттерн ЛГТ, состоящий из признаков эхопозитивного образования повышенной жесткости с локальным обеднением кровотока в

сравнении с окружающей клетчаткой. Вместе с тем, нами впервые разработан подход к количественной оценке ЛГТ в местах инъекций инсулина, что представляется важным с точки зрения мониторинга (динамической оценки) данного осложнения.

На следующем этапе работы количественные характеристики ЛГТ, полученные при мультипараметрическом УЗИ, были сопоставлены с клиническими особенностями инсулинотерапии и параметрами гликемического контроля.

Применение УЗИ в нашем исследовании позволило выявить участки ЛГТ даже при малой длительности инсулинотерапии. Отмечено, что наиболее выражено отличие частоты выявления ЛГТ при ультразвуковом и физикальном методах диагностики у пациентов с длительностью лечения инсулином до 5 лет (90,7% и 48,8% соответственно). Таким образом, оказалось, что в первые годы лечения инсулином участки ЛГТ нередко остаются непальпируемыми. При корреляционном анализе отмечена положительная взаимосвязь между числом участков ЛГТ у одного пациента и длительностью инсулинотерапии.

При анализе связи объема участков ЛГТ с характеристиками инсулинотерапии выявлена прямая корреляция между объемом образований и суточной дозой короткодействующего инсулина, что согласуется с данными о более высокой суточной дозе инсулина короткого действия у больных с пальпаторно определяемыми ЛГТ. Не выявлено различий в объеме ЛГТ у больных на разных режимах инсулинотерапии, а также связи объема с уровнем антиинсулиновых антител. Значения индексы кровоснабжения ЛГТ были наименьшими у пациентов на базис-болусной инсулинотерапии.

Суммарный объем ЛГТ показал слабую положительную связь с уровнем HbA1c. При анализе связей объема ЛГТ с показателями Time in range НМГ выявлена положительная связь с временем в диапазоне гипогликемии (ТВР) в дневные часы. Обнаружена обратная корреляция

индекса VI со временем в целевом диапазоне (TIR) и прямая корреляция – со временем в диапазоне гипергликемии (TAR).

Предметом отдельного анализа стала взаимосвязь ультразвуковых характеристик ЛГТ с параметрами ВГ. В данном исследовании мы оценивали ВГ не только по данным дискретных (5-6 раз в день) измерений уровня глюкозы в капиллярной крови, но и по данным НМГ уровня глюкозы в интерстиции. При этом рассчитывались несколько индикаторов, отражающих различные аспекты колебаний гликемии (MAGE, LI, HBGI, LBGI по дискретным данным; SD, MAGE, LI, CONGA, J-index, HBGI, LBGI, MAG по данным НМГ). При анализе связи с параметрами ВГ, рассчитанными по данным дискретных измерений уровня глюкозы, выявлены прямые корреляции объема ЛГТ с индексами MAGE, LI и HBGI. Данные индексы отражают амплитуду колебаний глюкозы, степень изменчивости уровня глюкозы и риск чрезмерных колебаний в диапазоне гипергликемии. Связь объема ЛГТ с величиной MAGE нашла подтверждение в многофакторном регрессионном анализе. При анализе связей с параметрами ВГ, рассчитанными по данным НМГ, выявлена положительная корреляция суммарного объема со среднесуточными индексами MAGE, LI, LBGI, а также с показателями SD, MAGE, LI и LBGI в дневные часы. Индекс FI показал отрицательные корреляции со среднесуточными параметрами ВГ: SD и LI.

В последние годы доказана значимость ВГ как индикатора риска эпизодов тяжелой и легкой гипогликемии у больных СД, получающих инсулин (Klimontov V.V., Myakina N.E., 2017). Кроме того, широко обсуждается роль ВГ как предиктора риска сосудистых осложнений и смертности (Черникова Н.А. и соавт. 2020; Климонтов В.В., 2018). В исследовании Finn Diane (Finnish Diabetic Nephropathy Study) долгосрочная ВГ, определенная как вариабельность уровня HbA1c, была независимо ассоциирована с прогрессированием нефропатии и сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с СД 1 типа (Wadén J. и соавт.,

2009). В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) ВГ, оценивавшаяся как вариативность глюкозы на разных визитах, была связана с риском микро- и макрососудистых осложнений у больных СД 2 типа (Li S. и соавт., 2020). Показано, что у пациентов с СД 2 типа повышенная ВГ ассоциирована со снижением функции почек (Wang C. и соавт., 2014) пролиферативной диабетической ретинопатией и макулярным отеком (Hsieh Y.T. и соавт., 2020), прогрессированием атеросклероза коронарных артерий (Hirakawa Y. и соавт., 2014), ремоделированием миокарда левого желудочка после инфаркта миокарда (Yang C.D. и соавт., 2020), сердечно-сосудистыми катастрофами, смертностью от сердечно-сосудистых и других причин (Cardoso C.R.L. и соавт., 2018). Взаимосвязь между ВГ и смертностью больных СД 2 типа была впервые описана в исследовании Verona Diabetes Study: у пожилых больных СД 2 типа коэффициент вариации глюкозы плазмы натощак оказался независимым предиктором общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин (Muggeo M. и соавт., 2000). В недавнем исследовании DEVOTE высокая межсуточная вариабельность глюкозы натощак была ассоциирована со смертностью от всех причин (Zinman B. и соавт., 2018).

Причины повышения ВГ у больных СД разнообразны и включают гормональные нарушения (нарушения продукции инсулина, глюкагона, инкретинов и др. гормонов, инсулинорезистентность), осложнения СД (хроническая болезнь почек, гастропарез и др.), особенности терапии (прежде всего применение инсулина) и поведения пациента (приверженность диетическим рекомендациям, физическая активность, самоконтроль гликемии и проч.) (Климонтов В.В., Мякина Н.Е., 2016). Данные, полученные в нашем исследовании, позволяют рассматривать ЛГТ в местах инъекций инсулина как еще один фактор, повышающий суточную ВГ. С точки зрения современного подхода к управлению сахарным диабетом, ВГ является весьма важным инструментом для подбора и оценки качества сахароснижающей терапии (Бутаева С.Г., и соавт., 2017)

Итак, полученные в данном исследовании результаты позволили на новом методическом уровне доказать роль ЛГТ в ухудшении гликемического контроля у пациентов с СД, получающих инсулинотерапию.

Проведенное нами исследование имеет ряд ограничений. Обследование больных в одном клиническом центре, включение в исследование госпитализированных больных СД требует осторожности в оценке репрезентативности полученных данных в отношении распространенности ЛГТ в общей популяции больных СД. Одномоментный дизайн исследования не позволяет однозначно оценивать причинно-следственные взаимосвязи между признаками. Технология компрессионной эластографии является операторзависимой, что может обуславливать вариабельность полученных данных, а также не предоставляет возможности количественной оценки жесткости ткани. Некоторые процедуры (НМГ, биопсия ЛГТ) были выполнены у ограниченного числа пациентов.

Тем не менее, с использованием технологий, ранее не применявшихся к данному объекту исследований, нами предложен новый пошаговый подход к скринингу и ранней диагностике ЛГТ в местах введения инсулина.

Разработанный нами алгоритм скрининга изменений ПЖК мест инъекций инсулина включает несколько этапов (рис. 4.1). На первом этапе проводится оценка техники инъекций инсулина, включая сбор информации о местах введения, ротации мест инъекций, длине используемых игл, частоте смены игл (или инфузионных наборов), введении инсулина в участки уплотнений (ЛГТ), формировании кожной складки при инъекции. На следующем этапе проводится визуальная и пальпаторная оценка мест инъекций. При этом важно обеспечить исследование всех мест, используемых для введения инсулина. Осмотр пациента в условиях прямого и тангенциального (под углом) освещения, в положении лежа и стоя, применение комбинации различных техник пальпации (медленные круговые и вертикальные движения, повторные горизонтальные движения кончиками

пальцев в тех же регионах, повторная пальпация с постепенным усилением надавливания) повышает шансы обнаружения ЛГТ.

Больным с распространенными участками ЛГТ, а также сомнительными результатами пальпации рекомендуется проводить УЗИ мест инъекций. Последнее показано также больным с высокой ВГ, эпизодами гипогликемии без явных причин, получающим высокие (супрафизиологические) дозы инсулина короткого/ультракороткого действия, у которых ЛГТ не выявлена при осмотре и пальпации.

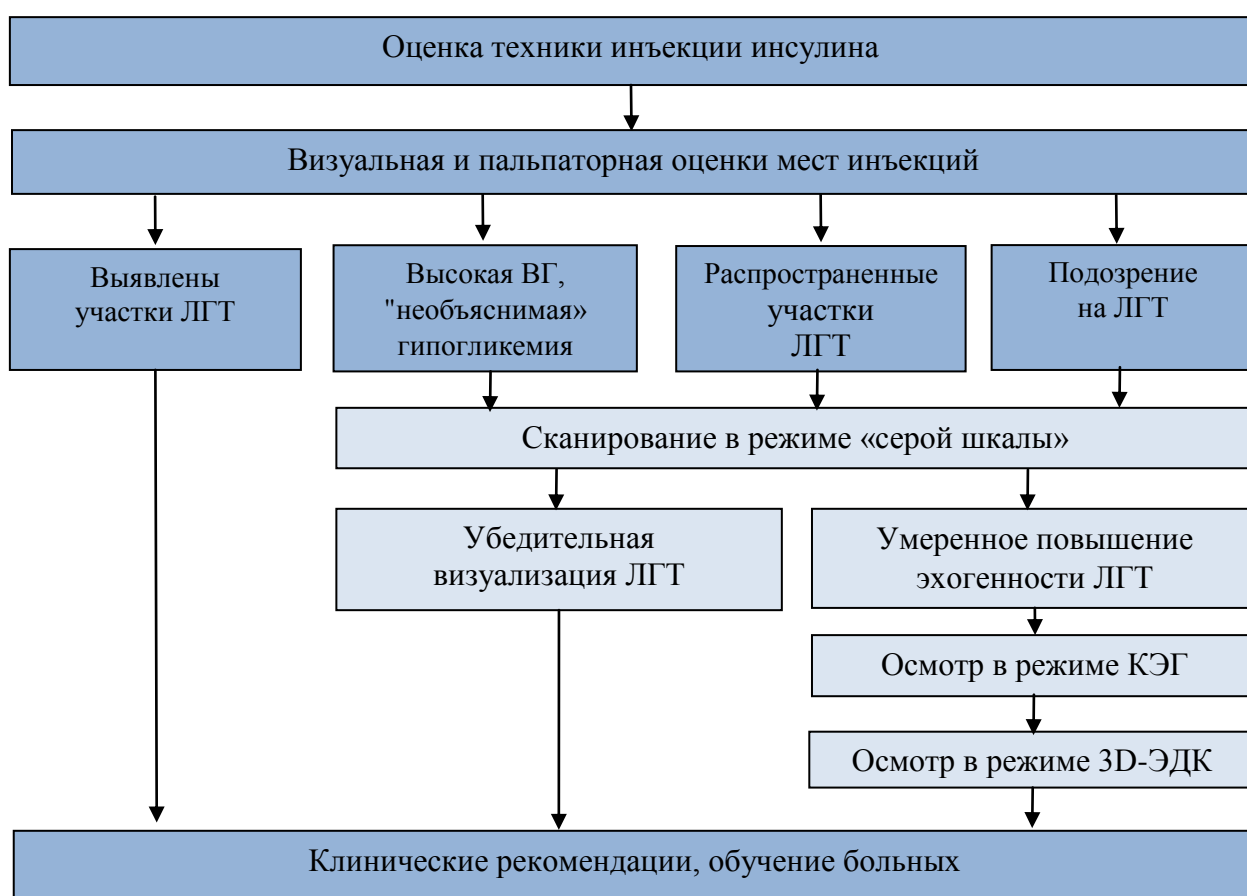


Рисунок 4.1 – Пошаговый алгоритм исследования областей инъекций инсулина с применением ультразвуковых технологий.

Обязательным этапом УЗИ мест инъекций является исследование в В-режиме, которое проводится с учетом клинических, анамнестических данных, настройкой параметров сканирования и изображения, направленных

на максимальное качество визуализации. У пациентов с участками ЛГТ умеренно повышенной эхогенности, с нечетким контуром, дифференцировка которых от окружающей ПЖК затруднена, решение о наличии изменений в регионе введения инсулина должно приниматься на основе двух методов визуализации – В-режиме и КЭГ. Опциональным (дополнительным) этапом исследования является трехмерное статическое ЭДК кровотока в зонах ЛГТ. Для количественной характеристики ЛГТ могут использоваться следующие параметры: суммарный объем, индекс жесткости, индексы кровоснабжения VI, FI, VFI.

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, $p=0,03$).
2. Типичными морфологическими признаками липогипертрофии, индуцированной инсулином, являются гипертрофия адипоцитов и гетерогенность их размера, эти признаки могут сопровождаться развитием мононуклеарной воспалительной инфильтрации фиброза подкожной жировой клетчатки.
3. Ультразвуковая картина липогипертрофии, индуцированной инсулином, гетерогенна; при исследовании в В-режиме выделяется 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%).
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).
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 variability уровня глюкозы (стандартным отклонением, средней амплитудой колебаний гликемии, индексом лабильности, индексом риска гипогликемии) и временем в диапазоне гипогликемии в дневные часы по данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы; 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 variability 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 неизмененных 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 эхогенности 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 СОКРАЩЕНИЙ

ДИ	- доверительный интервал
ИМТ	- индекс массы тела
ИЧКД	- инсулин человека короткого действия
КЭГ	- компрессионная эластография
ЛА	- липоатрофия
ЛГТ	- липогипертрофия
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- холестерин липопротеиды низкой плотности
МИИ	- множественные инъекции инсулина
НМГ	- непрерывный мониторинг глюкозы
ОШ	- отношение шансов
ПЖК	- подкожная жировая клетчатка
ПШИИ	- постоянная подкожная инфузия инсулина
СД	- сахарный диабет
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ЭДК	- энергетическое доплеровское картирование
3D	- технология статического объемного сканирования
3D-ЭДК	- трехмерное статическое энергетическое доплеровское картирование
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)

ROI	- Region of Interest (зона интереса, регион исследования, задаваемый пользователем)
Strain Ratio	- индекс жесткости, оцениваемый в режиме компрессионной эластографии
TAR	- Time Above Range (время в диапазоне гипергликемии)
TBR	- Time Below Range (время в диапазоне гипогликемии)
TIR	- Time In Range (время в целевом диапазоне)
VFI	- Vascularization Flow Index (васкуляризационно-поточковый индекс или индекс перфузии)
VI	- Vascularization Index (индекс васкуляризации)
VOCAL™	- Virtual Organ Computer-aided AnaLysis

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов, А.С. Гомеостаз глюкозы и метаболическая гибкость у здоровых людей / Аметов А.С., Пуговкина Я.В. // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2020. - Т.9. - №4. - С.12-22. - DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-4-12-22
2. Борсуков, А. В. Рекомендации 2016–2017 по стандартизированной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, внеорганных образований и при эндосонографии / А. В. Борсуков, Е. А. Бусько, Е. А. Баранник, Ю. Н. Васильева, Т. Ю. Данзанова, Ю. В. Иванов, В. А. Изранов., О. П. Казакова, А. В. Ковалев, А. В. Линская, А. В. Мамошин, А. И. Марусенко, Т. Г. Морозова, Р. И. Рахимжанова, М. А. Сафронова, Г. Т. Синюкова, М. В. Смысленова, С. А. Фазылова ; под ред. А. В. Борсукова. – Смоленск : ПНИЛ СГМА, 2015. – 28 с.
3. Бутаева, С.Г. Вариабельность уровня глюкозы в крови и окислительный стресс у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной сахароснижающей терапии / Бутаева С.Г., Аметов А.С., Бугров А.В., Долгов В.В. // Терапевтический архив. - 2017. - Т. 89. - №10. - С. 36-39. – DOI: 10.17116/terarkh2017891036-39
4. Валеева, Ф. В. Помповая инсулинотерапия при различных состояниях у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Ф. В. Валеева, Т. А. Киселева, М. Р. Шайдуллина З.Р. Алиметова, Ю.У. Шарипова, Д.С. Таюпова // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 28. – С. 8-13.
5. Волкова, Н. И. Клиническое значение липогипертрофий без визуальных и пальпаторных изменений, выявленных с помощью УЗИ подкожной жировой клетчатки / Н. И. Волкова, И. Ю. Давиденко // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 4. – С. 62–66. – DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000128

6. Волкова, Н. И. Липогипертрофии у больных, получающих инсулинотерапию: современное состояние проблемы / Н. И. Волкова, И. Ю. Давиденко // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14. – № 2. – С. 86–89. – DOI: 10.14341/2072-0351-5642
7. Гогаева, И. М. Воспроизводимость эластографии сдвиговой волной при исследовании поверхностно расположенных органов (яички) / И. М. Гогаева, Д. Р. Рамонова, М. Д. Митькова, Ю. А. Брюховецкий, Ю. Н. Черешнева, В. В. Митьков // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2016. - № 6. - С. 31–39.
8. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации. 9-й выпуск / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров, О. К. Викулова, Г. Р. Галстян, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова, О. М. Смирнова, Е. Г. Старостина, Е. В. Суркова, О. Ю. Сухарева, А. Ю. Токмакова, М. Ш. Шамхалова, И. Р. Ярек-Мартынова, Е. В. Артемова, Д. Д. Бешлиева, О. Н. Бондаренко, Н. Н. Волеводз, О. Р. Григорян, И. С. Гомова, З. Н. Джемилова, Р. М. Есаян, Л. И. Ибрагимова, В. Ю. Калашников, И. В. Кононенко, Д. Н. Лаптев, Д. В. Липатов, О. Г. Мотовилин, Т. В. Никонова, Р. В. Роживанов, Е. А. Шестакова ; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № S1-1. – С. 1–144. – DOI: 10.14341/DM221S1.
9. Дедов, И. И. Сахарный диабет 1 типа у взрослых / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров, М. Ш. Шамхалова, Т. В. Никонова, О. Ю. Сухарева, Е. В. Пекарева, Л. И. Ибрагимова, М. С. Михина, Г. Р. Галстян, А. Ю. Токмакова, Е. В. Суркова, Д. Н. Лаптев, И. В. Кононенко, Д. Н. Егорова, И. И. Клефтортова, И. А. Скляник, И. Я. Ярек-Мартынова, А. С. Северина, С. А. Мартынов, О. К. Викулова, В. Ю. Калашников, И. С. Гомова, Д. В. Липатов, Е. Г. Старостина, А. С. Аметов, М. Б. Анциферов, Т. П. Бардымова, И. А. Бондарь, Ф. В. Валеева, Т. Ю. Демидова, В. В. Климонтов,

- А. М. Мкртумян, Н. А. Петунина, Л. А. Суплотова, О. В. Ушакова, Ю. Ш. Халимов, Л. А. Руюткина // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № S1. – С. 42–114. – DOI: 10.14341/DM12505
10. Дедов, И.И. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, М.Ш. Шамхалова, О.Ю. Сухарева, Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова, Т.В. Никонова, Е.В. Суркова, И.В. Кононенко, Д.Н. Егорова, Л.И. Ибрагимова, Е.А. Шестакова, И.И. Клефортова, И.А. Скляник, И.Я. Ярек-Мартынова, А.С. Северина, С.А. Мартынов, О.К. Викулова, В.Ю. Калашников, И.З. Бондаренко, И.С. Гомова, Е.Г. Старостина, А.С. Аметов, М.Б. Анциферов, Т.П. Бардымова, И.А. Бондарь, Ф.В. Валеева, Т.Ю. Демидова, А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина, Л.А. Руюткина, Л.А. Суплотова, О.В. Ушакова, Ю.Ш. Халимов // Сахарный диабет. – 2020. – Т.23, № 2S. – С. 4-102. – DOI:10.14341/DM12507
11. Дедов, И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова, М. А. Исаков // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 144–159. – DOI: 10.14341/DM9686
12. Дедов, И. И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации / И. И. Дедов, В. В. Омеляновский, М. В. Шестакова, М. В. Авксентьева, В. И. Игнатьева // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 30–43. – DOI: 10.14341/DM7784
13. Дедов, И. И. Сахарный диабет у детей и подростков / И. И. Дедов, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова, Л. Н. Щербачева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.
14. Изранов, В. А. Методы эластографии печени и проблемы русскоязычной терминологии / В. А. Изранов, Н. В. Казанцева,

- М. В. Мартинович, В. И. Бут-Гусаим, И. А. Степанян // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки. – 2019. – № 1. – С. 63–78.
15. Изранов, В. А. Физические основы эластографии печени / В. А. Изранов, Н. В. Казанцева, М. В. Мартинович, В. И. Бут-Гусаим, И. А. Степанян // Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки. – 2019. – № 2. – С. 69–87.
16. Климонтов, В. В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений / В. В. Климонтов, Н. Е. Мякина // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 76–82. – DOI: 10.14341/DM2014276-82
17. Климонтов, В. В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете / В. В. Климонтов, Н. Е. Мякина. – Новосибирск : ИПЦ НГУ, 2016. – 252 с.
18. Климонтов, В. В. Белки острой фазы и адипоцитокينات в сыворотке крови у женщин с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с композитным составом тела и колебаниями гликемии / В. В. Климонтов, Н. В. Тянь, О. Н. Фазуллина, Н. Е. Мякина, Н. Б. Орлов, В. И. Коненков // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 10. – С. 35–41. – DOI: 10.17116/terarkh2016881035-41.
19. Климонтов, В. В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете / В. В. Климонтов // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 10. – С. 80–87. – DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10152.
20. Климонтов, В. В. Концентрации адипокинов в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с распределением, гипертрофией и васкуляризацией подкожной жировой ткани / В. В. Климонтов, Д. М. Булумбаева, Н. П. Бгатова, Ю. С. Таскаева, Н. Б. Орлов, О. Н. Фазуллина, М. Ю. Солуянов, С. В. Савченко,

- В. И. Коненков // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 336–347. – DOI: 10.14341/DM10129
21. Климонтов, В. В. Липогипертрофии, индуцированные инсулином: клиническая и ультразвуковая характеристика / В. В. Климонтов, М. М. Лазарев, А. А. Махотин, А. Ю. Лятегин Л. А., Анисимова, Д. М. Булумбаева, Е. А. Королева, А. П. Лыков // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – № 4. – С. 255–263. – DOI: 10.14341/DM9549
22. Климонтов, В. В. Регистр больных сахарным диабетом эндокринологического отделения научно-исследовательской клиники (РБСД) : свидетельство о регистрации базы данных RUS № 2019621746 / В. В. Климонтов, О. Н. Фазуллина. – № 2019621673 ; дата регистрации 10.10.2019 ; опубл. 10.10.2019.
23. Ланг, Т.А. Сравнение групп при помощи *p*-значений. Отчеты о проверке гипотез // Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик / пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2016. – С. 64-78.
24. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология : практ. пособие / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – 2-е изд., допол. и перераб. – Москва : Реальное время, 2003. – 322 с.
25. Майоров, А.Ю. Техника инъекций и инфузии при лечении сахарного диабета. Методическое руководство / Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Котешкова О.М., Мисникова И.В., Черникова Н.А. — Москва, 2018. — 64 с.
26. Мельникова, О.Г. Техника инъекций: результаты анкетирования больных сахарным диабетом в России. Новые международные рекомендации по технике инъекций / О. Г. Мельникова, А. Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 38–44. – DOI: 10.14341/2072-0351-5486

27. Митьков, В.В. Воспроизводимость эластографии сдвиговой волной при исследовании поверхностно расположенных органов (щитовидная железа) / В. В. Митьков, Т. В. Иванишина, И. М. Гогаева, М. Д. Митькова, Ю. А. Брюховецкий, Н. В. Заболотская, Г. Г. Рудько // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2015. - № 6. - С. 27–35.
28. Митьков, В.В. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной / В. В. Митьков, М. Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 2. – С. 94-108
29. Митьков, В.В. Консенсусное заявление РАСУДМ о протоколе ультразвукового исследования / В. В. Митьков, М. Д. Митькова, М. Н. Алехин, Т. В. Балахонова, Р. С. Батаева, М. Н. Буланов, А. И. Гус, Е. В. Дмитриева, Н. В. Заболотская, Н. С. Игнашин, А. В. Кадрев, В. П. Куликов, М. И. Пыков, М. К. Рыбакова, В. Г. Салтыкова, Е. Ю. Трофимова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2019. - № 1. - С. 107–111. - DOI: 10.24835/1607-0771-2019-1-107-111
30. Осипов, Л. В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике (обзор) / Л. В. Осипов // Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия. – 2013. – № 3/4. – С. 5–21.
31. Петри, А. Расчеты размера выборки / Наглядная медицинская статистика: учеб. Пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 125-128.
32. Самойлова, Ю. Г. Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / Ю. Г. Самойлова, М. А. Ротканк, Н. Г. Жукова, М. В. Матвеева, И. В. Толмачев, Д. А. Кудлай // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 4. – С. 48–51. – DOI: 10.17116/jnevro20181184148-51.

- 33.Самойлова, Ю. Г. Нейросетевая модель прогнозирования компенсации сахарного диабета на основе индексов вариабельности гликемии / Ю. Г. Самойлова, М. В. Кошмелева, О. С. Кобякова, К. С. Бразовский, В. В. Назаренко, И. В. Толмачев, О. А. Олейник, Т. А. Филлипова, Д. В. Подчиненова, Т. В. Сиволобова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28922> (дата обращения: 19.12.2020).
34. Сидоренко, К. А. Роль непрерывного мониторинга глюкозы в оценке вариабельности гликемии / К. А. Сидоренко, А. С. Судницына, Л. А. Суплотова, Н. В. Романова // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20. – № 4(100). – С. 233-237.
35. Сидоренко, К. А. Методы оценки качества гликемического контроля как инструмент снижения вариабельности гликемии / К. А. Сидоренко, А. С. Судницына, Л. А. Суплотова, Н. В. Романова // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – Т. 21. – № 1(101). – С. 174-178.
- 36.Черникова, Н.А. Кардиометаболическая оценка вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: роль глюкокардиомониторирования. / Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С. // Кардиология. – 2020. – Т.60. - №5. – С.100–106. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n902
- 37.Шестакова, М. В. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингу гликемии у больных сахарным диабетом : проект / М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров, Ю. И. Филиппов, Л. И. Ибрагимова, Е. В. Пекарева, Д. Н. Лаптев, А. М. Глазунова // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 55–78.
- 38.Шестакова, М. В. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. В. Железнякова, М. А. Исаков,

- И. И. Дедов // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 4–13. – DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
39. Abu Ghazaleh, H. A systematic review of ultrasound-detected lipohypertrophy in insulin-exposed people with diabetes / H. Abu Ghazaleh, R. Hashem, A. Forbes, T. R. Dilwayo, M. Duaso, J. Sturt, S. Halson-Brown, H. Mulnier // *Diabetes Ther.* – 2018. – Vol. 9, № 5. – P. 1741–1756. – DOI: 10.1007/s13300-018-0472-7.
40. Al Ajlouni, M. Prevalence of lipohypertrophy and associated risk factors in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus / M. Al Ajlouni, M. Abujbara, A. Batiha, K. Ajlouni // *Int J Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 13, № 2. – Art. e20776. – DOI: 10.5812/ijem.20776.
41. Al Hayek, A. A. Frequency of lipohypertrophy and associated risk factors in young patients with type 1 diabetes: a cross-sectional study / A. A. Al Hayek, A. A. Robert, R. B. Braham, M. A. Al Dawish // *Diabetes Ther.* – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 259–267. – DOI: 10.1007/s13300-016-0161-3.
42. Albers, M. Intra- and interobserver agreement for fetal cerebral measurements in 3D-ultrasonography / M. Albers, E. Buisman, R. S. Kahn, A. Franx, N. C. Onland-Moret, R. de Heus // *Human Brain Mapping.* – 2018. – Vol. 39. – P. 3277–3284. – DOI: 10.1002/hbm.24076.
43. Alcázar, J. L. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal 3-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: an interobserver reproducibility study / J. L. Alcázar, L. T. Mercé, M. G. Manero, S. Bau, G. López-García // *J Ultrasound Med.* – 2005. – Vol. 24, № 8. – P. 1091–1098. – DOI: 10.7863/jum.2005.24.8.1091.
44. Alcázar, J. L. Three-dimensional ultrasound in gynecology: current status and future perspectives / J. L. Alcázar // *Curr Women's Health Rev.* – 2005. – Vol. 1, № 1. – P. 1–14. – DOI: 10.2174/1573404052950221.
45. Arslan, S. Can strain elastography combined with ultrasound breast imaging reporting and data system be a more effective method in the differentiation of

- benign and malignant breast lesions? / S. Arslan, N. Uslu, F. U. Ozturk, E. Y. Akcay, T. Tezcaner, A. M. Agildere // *J Med Ultrason.* – 2017. – Vol. 44, № 4. – P. 289–296. – DOI: 10.1007/s10396-017-0772-y.
46. Bamber, J. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1. Basic principles and technology / J. Bamber, D. Cosgrove, C. F. Dietrich, J. Fromageau, J. Bojunga, F. Calliada, V. Cantisani, J. M. Correas, M. D'Onofrio, E. E. Drakonaki, M. Fink, M. Friedrich-Rust, O. H. Gilja, R. F. Havre, C. Jenssen, A. S. Klauser, R. Ohlinger, A. Saftoiu, F. Schaefer, I. Sporea, F. Piscaglia // *Ultraschall Med.* – 2013. – Vol. 34, № 2. – P. 169–184. – DOI: 10.1055/s-0033-1335205.
47. Barborka, C. J. Fatty atrophy from injections of insulin. Report of two cases / C. J. Barborka // *JAMA.* – 1926. – Vol. 87, № 20. – P. 1646–1647.
48. Barola, A. Insulin-related lipohypertrophy: lipogenic action or tissue trauma? / A. Barola, P. Tiwari, A. Bhansali, S. Grover, D. Dayal // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – Art. 638. – DOI: 10.3389/fendo.2018.00638.
49. Barr, R. G. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography. Part 2. Breast / R. G. Barr, K. Nakashima, D. Amy, D. Cosgrove, A. Farrokh, F. Schafer, J. C. Bamber, L. Castera, B. I. Choi, Y. H. Chou, C. F. Dietrich, H. Ding, G. Ferraioli, C. Filice, M. Friedrich-Rust, T. J. Hall, K. R. Nightingale, M. L. Palmeri, T. Shiina, S. Suzuki, I. Sporea, S. Wilson, M. Kudo // *Ultrasound Med Biol.* – 2015. – Vol. 41, № 5. – P. 1148–1160. – DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.008.
50. Benacerraf, B. R. Three- and 4-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology: proceedings of the American Institute of Ultrasound in Medicine Consensus Conference / B. R. Benacerraf, C. B. Benson, A. Z. Abuhamad, J. A. Copel, J. S. Abramowicz, G. R. Devore, P. M. Doubilet, W. Lee, A. S. Lev-Toaff, E. Merz, T. R. Nelson, M. J. O'Neill, A. K. Parsons, L. D. Platt, D. H. Pretorius, I. E. Timor-Tritsch // *J Ultrasound*

- Med. – 2005. – Vol. 24, № 12. – P. 1587–1597. – DOI: 10.7863/jum.2005.24.12.1587.
51. Bernárdez, C. Nodular amyloidosis at the sites of insulin injections / C. Bernárdez, L. Schärer, A. M. Molina-Ruiz, L. Requena // *J Cutan Pathol.* – 2015. – Vol. 42, № 7. – P. 496–502. – DOI: 10.1111/cup.12501.
52. Bert, F. Ultrasound elastography used for preventive non-invasive screening in early detection of liver fibrosis / F. Bert, J. T. Stahmeyer, S. Rossol // *J Clin Med Res.* – 2016. – Vol. 8, № 9. – P. 650–655. – DOI: 10.14740/jocmr2625w.
53. Bertuzzi, F. Ultrasound characterization of insulin induced lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus / F. Bertuzzi, E. Meneghini, E. Bruschi, L. Luzi, M. Nichelatti, O. Epis // *J Endocrinol Invest.* – 2017. – Vol. 40, № 10. – P. 1107–1113. – DOI: 10.1007/s40618-017-0675-1.
54. Blanco, M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes / M. Blanco, M. T. Hernández, K. W. Strauss, M. Amaya // *Diabetes Metab.* – 2013. – Vol. 39, № 5. – P. 445–453. – DOI: 10.1016/j.diabet.2013.05.006.
55. Bommer, C. Global economic burden of diabetes in adults: projections from 2015 to 2030 / C. Bommer, V. Sagalova, E. Heesemann, J. Manne-Goehler, R. Atun, T. Bärnighausen, J. Davies, S. Vollmer // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, № 5. – P. 963–970. – DOI: 10.2337/dc17-1962.
56. Bordes, A. Reproducibility of transvaginal three-dimensional endometrial volume measurements with virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) during ovarian stimulation / A. Bordes, A. M. Bory, M. Benchaïb, R. C. Rudigoz, B. Salle // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 19, № 1. – P. 76–80. – DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00550.x.
57. Cabezas López, E. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements / E. Cabezas López, C. Martínez-Payo, V. Engels Calvo, San Frutos L. Llorente, T. Pérez-Medina // *Eur J*

- ObstetGynecolReprod Biol. – 2016. – Vol. 201. – P. 156–160. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.03.034.
58. Campbell, I. W. Paradoxical lipodystrophic changes due to conventional bovine and highly purified porcine/bovine insulins / I. W. Campbell, C. Duncan, A. R. Anani // Postgrad Med J. – 1984. – Vol. 60, № 704. – P. 439–441. – DOI: 10.1136/pgmj.60.704.439.
59. Cansu, A. Diagnostic value of 3D power Doppler ultrasound in the characterization of thyroid nodules / A. Cansu, E. Ayan, S. Kul, İ. Eyüboğlu, Ş. Oğuz, S. Mungan // Turk J Med Sci. – 2019. – Vol. 49, № 3. – P. 723–729. – DOI: 10.3906/sag-1803-92.
60. Cardoso, C. R. L. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study / C. R. L. Cardoso, N. C. Leite, C. B. M. Moram, G. F. Salles // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 17, № 1. – Art. 33. – DOI: 10.1186/s12933-018-0677-0.
61. Carlsen, J. F. Strain histograms are equal to strain ratios in predicting malignancy in breast tumours / J. F. Carlsen, C. Ewertsen, S. Sletting, M-L. Talman, I. Vejborg, N. M. Bachmann // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, № 10. – Art. e0186230. – DOI: 10.1371/journal.pone.0186230.
62. Cho, N. Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses / N. Cho, W. K. Moon, H. Y. Kim, J. M. Chang, S. H. Park, C. Y. Lyou // J Ultrasound Med. – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 1–7. – DOI: 10.7863/jum.2010.29.1.1.
63. Cho, N. H. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 / N. H. Cho, J. E. Shaw, S. Karuranga, Y. Huang, J. D. da Rocha Fernandes, A. W. Ohlrogge, B. Malanda // Diabetes Res Clin Pract. – 2018. – Vol. 138. – P. 271–281. – DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
64. Chou, C. Y. Accuracy of three-dimensional ultrasonography in volume estimation of cervical carcinoma / C. Y. Chou, K. F. Hsu, S. T. Wang,

- S. C. Huang, C. C. Tzeng, K. E. Huang // *Gynecol Oncol.* – 1997. – Vol. 66, № 1. – P. 89–93. – DOI: 10.1006/gyno.1997.4714.
65. Cohen, J. Can strain elastography predict malignancy of soft tissue tumors in a tertiary sarcoma center? / J. Cohen, I. Riishede, J. F. Carlsen, T. L. Lambine, M. S. Dam, M. M. Petersen, M. B. Nielsen, C. Ewertsen // *Diagnostics (Basel).* – 2020. – Vol. 10, № 3. – Art. 148. – DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030148>.
66. Cosgrove, D. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2. Clinical applications / D. Cosgrove, F. Piscaglia, J. Bamber, J. Bojunga, J. M. Correas, O. H. Gilja, A. S. Klauser, I. Sporea, F. Calliada, V. Cantisani, M. D'Onofrio, E. E. Drakonaki, M. Fink, M. Friedrich-Rust, J. Fromageau, R. F. Havre, C. Jenssen, R. Ohlinger, A. Săftoiu, F. Schaefer, C. F. Dietrich // *Ultraschall Med.* – 2013. – Vol. 34, № 3. – P. 238–253. – DOI: 10.1055/s-0033-1335375.
67. Daskalakis, G. 3D vocal power Doppler sonography for the estimation of tumor volume and vascularization in stage IB1 cervical cancer / G. Daskalakis, D. Diamantopoulos, M. Theodora, A. Semertzidou, K. Pappa, P. Antsaklis, M. Sindos, A. Rodolakis, K. Kalmantis // *Arch Gynecol Obstet.* – 2018. – Vol. 298, № 3. – P. 617–622. – DOI: 10.1007/s00404-018-4842-1.
68. De Coninck, C. Results and analysis of the 2008–2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey / C. De Coninck, Frid A., R. Gaspar, D. Hicks, L. Hirsch, G. Kreugel, J. Liersch, C. Letondeur, J. P. Sauvanet, N. Tubiana, K. Strauss // *J Diabetes.* – 2010. – Vol. 2, № 3. – P. 168–179.
69. Deane, C. Placing value on pictures: what information is there in color flow images and how can we use it? / C. Deane // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 17, № 3. – P. 189–190. – DOI: 10.1046/j.1469-0705.2001.00400.x.
70. Deeb, A. Impact of insulin injection and infusion routines on lipohypertrophy and glycemic control in children and adults with diabetes / A. Deeb, L. Abdelrahman, M. Tomy, S. Suliman, M. Akle, M. Smith, K. Strauss //

- Diabetes Ther. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 259–267. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0561-7>.
71. Deng, N. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetes patients: a systematic review and meta-analysis / N. Deng, X. Zhang, F. Zhao, Y. Wang, H. He // *J Diabetes Investig.* – 2018. – Vol. 9. – P. 536–543. – DOI: [10.1111/jdi.12742](https://doi.org/10.1111/jdi.12742).
72. Depisch, F. Über Lokale Lipodystrophie Bei lange Zeit mit Insulin Behandelten Fllen von Diabetes / F. Depisch // *Klein Wehnschr.* – 1926. – Bd. 5, Nr. 42. – P. 1965–1966. – DOI: [10.1007/BF01710208](https://doi.org/10.1007/BF01710208).
73. Dhyani, M. Validation of shear wave elastography cutoff values on the supersonic aixplorer for practical clinical use in liver fibrosis staging / M. Dhyani, J. R. Grajo, A. K. Bhan, K. Corey, R. Chung, A. E. Samir // *Ultrasound in Medicine & Biology.* – 2017. – Vol. 43, № 6. – P. 1125–1133. – DOI: [10.1016/j.ultrasmedbio.2017.01.022](https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2017.01.022).
74. Dieleman, J. L. US Spending on Personal Health Care and Public Health, 1996–2013 / J. Dieleman, R. Baral, M. Birger, A. L. Bui, A. Bulchis, A. Chapin, H. Hamavid, C. Horst, E. K. Johnson, J. Joseph, R. Lavado, L. Lomsadze, A. Reynolds, E. Squires, M. Campbell, B. DeCenso, D. Dicker, A. D. Flaxman, R. Gabert, T. Highfill, M. Naghavi, N. Nightingale, T. Templin, M. I. Tobias, T. Vos, C. J. Murray // *JAMA.* – 2016. – Vol. 316, № 24. – P. 2627–2646. – DOI: [10.1001/jama.2016.16885](https://doi.org/10.1001/jama.2016.16885).
75. Dietrich, C. F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, Update 2017 (long version) / C. F. Dietrich, J. Bamber, A. Berzigotti, S. Bota, V. Cantisani, L. Castera, D. Cosgrove, G. Ferraioli, M. Friedrich-Rust, O. H. Gilja, R. S. Goertz, T. Karlas, R. de Knegt, V. de Ledinghen, F. Piscaglia, B. Procopet, A. Saftoiu, P. S. Sidhu, I. Sporea, M. Thiele // *Ultraschall Med.* – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. e16–e47. – DOI: [10.1055/s-0043-103952](https://doi.org/10.1055/s-0043-103952).
76. Dietrich, C. F. Strain elastography – how to do it? / C. F. Dietrich, R. G. Bar, A. Farrokh, M. Dighe, M. Hocke, C. Jenssen, Y. Dong, A. Saftoiu,

- R. F. Havre // *Ultrasound Int Open.* – 2017. – Vol. 3, № 4. – P. e137–e149. – DOI: 10.1055/s-0043-119412.
77. Duan, J. Utero-placental vascularisation in normal and preeclamptic and intra-uterine growth restriction pregnancies: third trimester quantification using 3D power Doppler with comparison to placental vascular morphology (EVUPA): a prospective controlled study / J. Duan, A. C. Chabot-Lecoanet, E. Perdriolle-Galet, C. Christov, G. Hossu, A. Cherifi, O. Morel // *BMJ Open.* – 2016. – Vol. 6, № 3. – Art. e009909. – DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009909.
78. Eastwood, K. A. Evaluation of the predictive value of placental vascularisation indices derived from 3-dimensional power Doppler whole placental volume scanning for prediction of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis / K. A. Eastwood, C. Patterson, A. J. Hunter, D. R. McCance, I. S. Young, V. A. Holmes // *Placenta.* – 2017. – Vol. 51. – P. 89–97. – DOI: 10.1016/j.placenta.2017.01.005.
79. El-Sharkawy, M. Three-dimensional ultrasonography and power Doppler for discrimination between benign and malignant endometrium in premenopausal women with abnormal uterine bleeding / M. El-Sharkawy, A. El-Mazny, W. Ramadan, D. Hatem, A. Abdel-Hafiz, M. Hammam, A. Nada // *BMC Womens Health.* – 2016. – Vol. 16. – Art. 18. – DOI: 10.1186/s12905-016-0297-3.
80. Famulla, S. Insulin injection into lipohypertrophic tissue: blunted and more variable insulin absorption and action and impaired postprandial glucose control / S. Famulla, U. Hövelmann, A. Fischer, H. V. Coester, L. Hermanski, M. Kaltheuner, L. Kaltheuner, L. Heinemann, T. Heise, L. Hirsch // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39, № 9. – P. 1486–1492. – DOI: 10.2337/dc16-0610.
81. Farrell, T. The reliability and validity of three dimensional ultrasound volumetric measurements using an in vitro balloon and in vivo uterine model / T. Farrell, J. R. Leslie, P. F. Chien, P. Agustsson // *BJOG: An International*

- Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2001. – Vol. 108, № 6. – P. 573–582.
82. Fenster, A. Three-dimensional ultrasound imaging of the vasculature / A. Fenster, D. Lee, S. Sherebrin, R. Rankin, D. Downey // *Ultrasonics*. – 1998. – Vol. 36, iss. 1-5. – P. 629–633. – DOI: 10.1016/s0041-624x(97)00124-8.
83. Fleischer, A. C. Quantified color Doppler sonography of tumor vascularity in an animal model / A. C. Fleischer, W. E. Wojcicki, E. F. Donnelly, D. R. Pickens, G. Thirsk, G. B. Thurman, C. G. Hellerqvist // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 1999. – Vol. 18, № 8. – P. 547–551. – DOI: 10.7863/jum.1999.18.8.547.
84. Frid, A. H. Worldwide injection technique questionnaire study: population parameters and injection practices / A. H. Frid, L. J. Hirsch, A. R. Menchior, D. R. Morel, K. W. Strauss // *Mayo Clin Proc*. – 2016. – Vol. 91, № 9. – P. 1212–1223. – DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.06.011.
85. Fujikura, J. Insulin-induced lipohypertrophy: report of a case with histopathology / J. Fujikura, M. Fujimoto, S. Yasue, M. Noguchi, H. Masuzaki, K. Hosoda, T. Tachibana, H. Sugihara, K. Nakao // *Endocr J*. – 2005. – Vol. 52, № 5. – P. 623–628. – DOI: 10.1507/endocrj.52.623.
86. Furukawa, M. K. Clinical application of realtime tissue elastography to head and neck cancer evaluation of cervical lymph node metastasis with real time tissue elastography / M. K. Furukawa, A. Kubota, H. Hanamura, M. Furukawa // *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. – 2007. – Vol. 110, № 7. – P. 503–505. – DOI: 10.3950/jibiinkoka.110.503.
87. Gennisson, J. L. Ultrasound elastography: principles and techniques / J. L. Gennisson, T. Deffieux, M. Fink, M. Tanter // *Diagn Interv Imaging*. – 2013. – Vol. 94, № 5. – P. 487–495. – DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.022.
88. Gentile, S. A suitable palpation technique allows to identify skin lipohypertrophic lesions in insulin-treated people with diabetes / S. Gentile,

- G. Guarino, Giancaterini A., Guida P., F. Strollo // Springerplus. – 2016. – Vol. 5. – Art. 563. – DOI: 10.1186/s40064-016-1978-y.
89. Gentile, S. Insulin-related lipohypertrophy in hemodialyzed diabetic people: a multicenter observational study and a methodological approach / S. Gentile, F. Strollo, E. Satta, T. Della Corte, C. Romano, G. Guarino // *Diabetes Ther.* – 2019. – Vol. 10, № 4. – P. 1423–1433. – DOI: 10.1007/s13300-019-0650-2.
90. Gentile, S. Why are so huge differences reported in the occurrence rate of skin lipohypertrophy? Does it depend on method defects or on lack of interest? / S. Gentile, F. Strollo, G. Guarino // *Diabetes MetabSyndr.* – 2019. – Vol. 13, № 1. – P. 682–686. – DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.042.
91. Giannetti, A. Strain elastography in Crohn's disease: the role of visual observation and semiquantitative parameters / A. Giannetti, M. Matergi, M. Biscontri, F. Tedone, L. Falconi, L. Giovannelli, V. Ussia, L. Franci // *J Ultrasound.* – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 227–239. – DOI: 10.1007/s40477-018-0324-3.
92. Gradel, A. K. J. Factors affecting the absorption of subcutaneously administered insulin: effect on variability / A. K. J. Gradel, T. Porsgaard, J. Lykkesfeldt, T. Seested, S. Gram-Nielsen, N. R. Kristensen, H. H. F. Refsgaard // *J Diabetes Res.* – 2018. – Vol. 2018. – Art. 1205121. – DOI: 10.1155/2018/1205121.
93. Guo, R. Ultrasound imaging technologies for breast cancer detection and management: a review / R. Guo, G. Lu, B. Qin, B. Fei // *Ultrasound Med Biol.* – 2018. – Vol. 44, № 1. – P. 37–70. – DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012.
94. Gupta, S. S. Clinical implications of lipohypertrophy among people with type 1 diabetes in India / S. S. Gupta, K. S. Gupta, S. S. Gathe, P. Bamrah, Sh. S. Gupta // *Diabetes Technol Ther.* – 2018. – Vol. 20, № 7. – P. 483–491. – DOI: 10.1089/dia.2018.0074.
95. Hahn, S. Value of the strain ratio on ultrasonic elastography for differentiation of benign and malignant soft tissue tumors / S. Hahn,

- Y. H. Lee, S. H. Lee, J.-S. Suh // J Ultrasound Med. – 2017. – Vol. 36. – P. 121–127. – DOI: 10.7863/ultra.16.01054.
96. Hari, S. Breast mass characterization using shear wave elastography and ultrasound / S. Hari, S. B. Paul, R. Vidyasagar, E. Dhamija, A. D. Adarsh, S. Thulkar, S. Mathur, V. Sreenivas, S. Sharma, A. Srivastava, V. Seenu, R. Prashad // Diagn Interv Imaging. – 2018. – Vol. 99, № 11. – P. 699–707. – DOI: 10.1016/j.diii.2018.06.002.
97. Hernar, I. Differences in depression, treatment satisfaction and injection behaviour in adults with type 1 diabetes and different degrees of lipohypertrophy / I. Hernar, J. Haltbakk, A. Broström // J Clin Nurs. – 2017. – Vol. 26, № 23/24. – P. 4583–4596. – DOI: 10.1111/jocn.13801.
98. Hill, N.R. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups / N.S. Oliver, P. Choudhary, J.C. Levy, P. Hindmarsh, D.R. Matthews // Diabetes Technol Ther. – 2011. – Vol. 13, N. 9. – P. 921–928. – DOI: 10.1089/dia.2010.0247.
99. Hirai, T. Three-dimensional power Doppler sonography of tumor vascularity / T. Hirai, H. Ohishi, R. Yamada, H. Yoshimura, S. Hirohashi, H. Uchida, H. Hashimoto, T. Jibiki, Y. Takeuchi // Radiat Med. – 1998. – Vol. 16, № 5. – P. 353–357. – DOI: 10.7863/jum.1998.17.10.619.
100. Hirakawa Y. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial / Y. Hirakawa, H. Arima, S. Zoungas, T. Ninomiya, M. Cooper, P. Hamet, G. Mancina, N. Poulter, S. Harrap, M. Woodward, J. Chalmers // Diabetes Care. – 2014. – 37, № 8. – P. 2359–2365. – DOI: 10.2337/dc14-0199.
101. Holstein, A. Lipohypertrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature / A. Holstein, H. Stege, P. Kovacs // Expert Opin Drug Saf. – 2010. – Vol. 9, № 2. – P. 225–231. – DOI: 10.1517/14740330903496402.

102. Hsieh, Y. T. Fasting plasma glucose variability is an independent risk factor for diabetic retinopathy and diabetic macular oedema in type 2 diabetes: an 8-year prospective cohort study / Y. T. Hsieh, M. C. Hsieh // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 48, № 4. – P. 470–476. – DOI: 10.1111/ceo.13728.
103. Huang, Q. A review on real-time 3d ultrasound imaging technology / Q. Huang, Z. Zeng // *Biomed Res Int.* – 2017. – № 1. – Art. 6027029. – DOI: 10.1155/2017/6027029.
104. Hwang, M. Advanced ultrasound techniques for pediatric imaging / M. Hwang, M. Piskunowicz, K. Darge // *Pediatrics.* – 2019. – Vol. 143, № 3. – Art. e20182609. – DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2609>.
105. Ihaka, R. R. A language for data analysis and graphics / R. Ihaka, R. Gentleman // *Journal of Computational and Graphical Statistics.* – 1996. – Vol. 5, № 3. – P. 299–314.
106. International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 9-th ed. – 2019. – URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas> (accessed 19.12.2020).
107. Jales, R. M. Power Doppler ultrasonography and shear wave elastography as complementary imaging methods for suspected local breast cancer recurrence / R. M. Jales, M. T. Dória, K. P. Serra, M. M. Miranda, C. A. Menossi, K. Schumacher, L. O. Sarian // *J Ultrasound Med.* – 2018. – Vol. 37. – P. 1493–1501. – DOI: 10.1002/jum.14493.
108. Järvelä, I. Y. Intraobserver and interobserver variability of ovarian volume, gray-scale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography / I. Y. Järvelä, P. Sladkevicius, A. H. Tekay, S. Campbell, G. Nargund // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 277–282. – DOI: 10.1002/uog.62.
109. Ji, L. Lipohypertrophy in China: prevalence, risk factors, insulin consumption, and clinical impact / L. Ji, Z. Sun, Q. Li, G. Qin, Z. Wei, J. Liu, A. B. Chandran, L. J. Hirsch // *Diabetes Technol Ther.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 61–67. – DOI: 10.1089/dia.2016.0334.

110. Jurkovic, D. Three-dimensional ultrasound in gynecology: a critical evaluation / D. Jurkovic // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 19. – P. 109–117. – DOI:10.1046/J.0960-7692.2001.00654.X.
111. Kapeluto, J. E. Ultrasound detection of insulin-induced lipohypertrophy in Type 1 and Type 2 diabetes / J. E. Kapeluto, B. W. Paty, S. D. Chang, G. S. Meneilly // *Diabet Med.* – 2018. – Vol. 35, № 10. – P. 1383–1390. – DOI: 10.1111/dme.13764.
112. Khunti, K. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review / K. Khunti, M. B. Gomes, S. Pocock, M. V. Shestakova, S. Pintat, P. Fenici, N. Hammar, J. Medina // *Diabetes ObesMetab.* – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 427–437. – DOI: 10.1111/dom.13088.
113. Klimontov, V. V. Circulating Wnt1-inducible signaling pathway protein-1 (WISP-1/CCN4) is a novel biomarker of adiposity in subjects with type 2 diabetes / V. V. Klimontov, D. M. Bulumbaeva, O. N. Fazullina, A. P. Lykov, N. P. Bgatova, N. B. Orlov, V. I. Konenkov, A. F. H. Pfeiffer, O. Pivovarova-Ramich, N. Rudovich // *J. Cell Commun Sign.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 101–109. – DOI: 10.1007/s12079-019-00536-4.
114. Klimontov, V. V. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin / V. V. Klimontov, N. E. Myakina // *Diabetes MetabSyndr.* – 2017. – Vol. 11, № 2. – P. 119–124.
115. Konstantatou, E. Evaluation of intratesticular lesions with strain elastography using strain ratio and color map visual grading: differentiation of neoplastic and nonneoplastic lesions / E. Konstantatou, C. Fang, O. Romanos, L. E. Derchi, M. Bertolotto, M. Valentino, C. Kalogeropoulou, P. S. Sidhu // *J Ultrasound Med.* – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 223–232. – DOI: 10.1002/jum.14686.
116. Kordonouri, O. Lipotrophy in children with type 1 diabetes: an increasing incidence? / O. Kordonouri, T. Biester, K. Schnell, R. Hartmann, C. Tsioli,

- M. Fath, N. Datz, T. Danne // *J Diabetes Sci Technol.* – 2015. – Vol. 9, № 2. – P. 206–208. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1932296814558348>.
117. Kordonouri, O. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes / O. Kordonouri, R. Lauterborn, D. Deiss // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25, № 3. – Art. 634. – DOI: [10.2337/diacare.25.3.634](https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.634).
118. Kougioumtsidou, A. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis and the classification of congenital uterine anomalies using the ESHRE/ESGE classification: a diagnostic accuracy study / A. Kougioumtsidou, T. Mikos, G. F. Grimbizis, A. Karavida, T. D. Theodoridis, A. Sotiriadis, B. C. Tarlatzis, A. P. Athanasiadis // *Arch Gynecol Obstet.* – 2019. – Vol. 299, № 3. – P. 779–789. – DOI: [10.1007/s00404-019-05050-x](https://doi.org/10.1007/s00404-019-05050-x).
119. Kwak, D. W. Reliability of strain elastography using in vivo compression in the assessment of the uterine cervix during pregnancy / D. W. Kwak, M. Kim, S. Y. Oh, H. S. Park, S. J. Kim, M. Y. Kim, H. S. Hwang // *J Perinat Med.* – 2020. – Vol. 48, № 3. – P. 256–265. – DOI: [10.1515/jpm-2019-0370](https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0370).
120. Kyei-Mensah, A. L. Transvaginal three-dimensional ultrasound: accuracy of follicular volume measurements / A. L. Kyei-Mensah, J. Zaidi, R. Pittrof, A. Shaker, S. Campbell, S. L. Tan // *Fertility and Sterility.* – 1996. – Vol. 65, № 2. – P. 371–376. – DOI: [10.1016/0020-7292\(96\)83040-2](https://doi.org/10.1016/0020-7292(96)83040-2).
121. Landau, S. Images in clinical medicine. Insulin-induced lipohypertrophy / S. Landau // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366, № 5. – Art. e9. – DOI: [10.1056/NEJMicm1101527](https://doi.org/10.1056/NEJMicm1101527).
122. Lerner, R. M. “Sonoelasticity” images derived from ultrasound signals in mechanically vibrated tissues / R. M. Lerner, S. R. Huang, K. J. Parker // *Ultrasound Med Biol.* – 1990. – Vol. 16, № 3. – P. 231–239. – DOI: [10.1016/0301-5629\(90\)90002-t](https://doi.org/10.1016/0301-5629(90)90002-t).
123. Li, S. Impact of long-term glucose variability on coronary atherosclerosis progression in patients with type 2 diabetes: a 2.3 year follow-up study / S. Li, X. Tang, Y. Luo, B. Wu, Z. Huang, Z. Li, L. Peng, Y. Ling, J. Zhu,

- J. Zhong, J. Liu, Y. Chen // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Vol. 19, № 1. – Art. 146. – DOI: 10.1186/s12933-020-01126-0.
124. Li, Y. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B / Y. Li, Y. S. Huang, Z. Z. Wang, Z. R. Yang, F. Sun, S. Y. Zhan, X. E. Liu, H. Zhuang // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2016. – Vol. 43, № 4. – P. 458–469. – DOI: 10.1111/apt.13524.
125. Lin, X. Confirmed value of shear wave elastography for ultrasound characterization of breast masses using a conservative approach in Chinese women: a large-size prospective multicenter trial / X. Lin, C. Chang, C. Wu, Q. Chen, Y. Peng, B. Luo, L. Tang, J. Li, J. Zheng, R. Zhou, G. Cui, A. Li, X. Wang, L. Qian, J. Zhang, C. Wen, J. Gay, H. Zhang, A. Li, Y. Chen // *Cancer Manag Res.* – 2018. – Vol. 11, № 10. – P. 4447–4458. – DOI <https://doi.org/10.2147/CMAR.S174690>.
126. Liu, J. The value of 3-dimensional color Doppler in predicting intraoperative hemorrhage for cesarean scar pregnancy / J. Liu, Y. Chai, Y. Yu, L. Liu // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, № 33. – Art. e11969. – DOI: 10.1097/MD.00000000000011969.
127. Liu, M. J. Application of transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasound in benign and malignant endometrial diseases / M. J. Liu, Z. F. Liu, W. H. Yin, X. R. Chen, L. Y. Gao, H. J. Sun // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 46. – Art. e17965. – DOI: 10.1097/MD.00000000000017965.
128. Liu, T. Comparison of the application of B-mode and strain elastography ultrasound in the estimation of lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma based on a radiomics approach / T. Liu, X. Ge, J. Yu, Y. Guo, Y. Wang, W. Wang, L. Cui // *Int J Comput Assist Radiol Surg.* – 2018. – Vol. 13, № 10. – P. 1617–1627. – DOI: 10.1007/s11548-018-1796-5.

129. Lopez, X. Human insulin analog- -induced lipotrophy / X. Lopez, M. Castells, A. Ricker, E. F. Velazquez, E. Mun, A. B. Goldfine // *Diabetes Care*. – 2008 – Vol. 31, № 3. – P. 442–444. – DOI: 10.2337/dc07-1739.
130. Lowe, C. Three-dimensional ultrasound in the management of abdominal aortic aneurysms: a topical review / C. Lowe, Q. Ghulam, K. Bredahl, S. Rogers, J. Ghosh, H. Sillesen, C. N. McCollum, J. Eiberg // *Eur J VascEndovasc Surg*. – 2016. – Vol. 52, № 4. – P. 466–474. – DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.06.009.
131. Martin, M. J. A Pilot study of strain elastography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome / M. J. Martin, M. S. Cartwright // *J Clin Neurophysiol*. – 2017. – Vol. 34, № 2. – P. 114–118. – DOI: 10.1097/WNP.0000000000000334.
132. Muggeo, M. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona diabetes study / M. Muggeo, G. Zoppini, E. Bonora, E. Brun, R. C. Bonadonna, P. Moghetti, G. Verlato // *Diabetes Care*. – 2000. – Vol. 23, № 1. – P. 45–50. – DOI: 10.2337/diacare.23.1.45.
133. Mulnier, H. Subcutaneous tissue changes and dermal inflammation at insulin injections sites: a feasibility study using ultrasound to describe characterize and grade lipohypertrophy / H. Mulnier, R. Hashem, M. Duaso, [et al.] // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60, suppl 1. – P. S90.
134. Mutala, T. M. Comparison of qualitative and semiquantitative strain elastography in breast lesions for diagnostic accuracy / T. M. Mutala, P. Ndaiga, A. Aywak // *Cancer Imaging*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – Art. 12. – DOI: 10.1186/s40644-016-0070-8.
135. Myakina, N. E. Continuous glucose monitoring data analysis in insulin-treated type 1 and type 2 diabetic subjects with the use of original software // *Processings of 11th International multiconference bioinformatics of genome regulation and structure* / N. E. Myakina, I. Ju. Lotz, V. V. Klimontov // *11th International multiconference bioinformatics of genome regulation and*

- structure\systems biology, BGRS\SB : proceedings. – 2018. – P. 24–27. – DOI: 10.1109/CSGB.2018.8544878.
136. Nelson, T. R. The Doppler signal: where does it come from and what does it mean? / T. R. Nelson, D. H. Pretorius // *AJR Am J Roentgenol.* – 1988. – Vol. 151, № 3. – P. 439–447. – DOI: 10.2214/ajr.151.3.439.
137. Nieuwenhuis, L. L. 3D power Doppler in uterine fibroids; influence of gain, cardiac cycle and off-line measurement techniques / L. L. Nieuwenhuis, W. J. K. Hehenkamp, H. A. M. Brölmann, J. A. Huirne F. // *J ObstetGynaecol.* – 2018. – Vol. 38, № 1. – P. 1-7. – DOI: 10.1080/01443615.2017.1330323.
138. Nightingale, K. R. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force / K. R. Nightingale, M. L. Palmeri, R. W. Nightingale, G. E. Trahey // *J Acoust Soc Am.* – 2001. – Vol. 110, № 1. – P. 625–634. – DOI: 10.1121/1.1378344.
139. Ohishi, H. Three-dimensional power Doppler sonography of tumor vascularity / H. Ohishi, T. Hirai, R. Yamada, S. Hirohashi, H. Uchida, H. Hashimoto, T. Jibiki, Y. Takeuchi // *Journal of Ultrasound in Medicine.* – 1998. – Vol. 17. – P. 619–622. – DOI: 10.7863/jum.1998.17.10.619.
140. 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. – Vol. 4. – Art. 290. – DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-290>.
141. Ophir, J. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues / J. Ophir, I. Céspedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi, X. Li // *Ultrason Imaging.* 1991. – Vol. 13, № 2. – P. 111–134. – DOI: 10.1177/016173469101300201.
142. Ozsoy, A. Diagnostic performance of real-time strain sonoelastography in BI-RADS 4 and 5 breast masses / A. Ozsoy, D. Acar, A. N. Barca, H. Aktas, L. Araz, O. Ozkaraoglu, E. Yuksel // *Diagnostic and Interventional Imaging.*

- 2016. – Vol. 97, № 9. – P. 883–889. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2016.04.004>.
143. Ozturk, A. Principles of ultrasound elastography / Ozturk A., J. R. Grajo, M. Dhyani, B. W. Anthony, A. E. Samir // *AbdomRadiol.* – 2018. – Vol. 43, № 4. – P. 773–785. – DOI: 10.1007/s00261-018-1475-6.
144. Pairleitner, H. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization / H. Pairleitner, H. Steiner, G. Hasenoehrl, A. Staudach // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999. – Vol. 14, № 2. – P. 139–143. – DOI: 10.1046/j.1469-0705.1999.14020139.x.
145. Pandey, H. Utility of three dimensional (3-D) ultrasound and power Doppler in identification of high risk endometrial cancer at a tertiary care hospital in southern India: a preliminary study / H. Pandey, S. Guruvare, R. Kadavigere, C. R. Rao // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 57, № 4. – P. 522–527. – DOI: 10.1016/j.tjog.2018.06.007.
146. Pavlov, C. S. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease / C. S. Pavlov, G. Casazza, D. Nikolova, E. Tsochatzis, C. Gluud // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2016. – Vol. 43, № 5. – P. 575–585. – DOI: 10.1111/apt.13524.
147. Perciun, R. Ultrasonographic aspect of subcutaneous tissue dystrophies as a result of insulin injections / R. Perciun // *Med Ultrasonogr.* – 2010. – Vol. 12, № 2. – P. 104–109.
148. Phua, E. J. Cromolyn sodium for insulin-induced lipoatrophy: old drug, new use / E. J. Phua, X. Lopez, J. Ramus, A. B. Goldfine // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36. – P. e204–e205. – DOI: 10.2337/dc13-1123.
149. Pretorius, D. H. Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology / D. H. Pretorius, N. N. Borok, M. S. Coffler, T. R. Nelson // *Radiol Clin North Am.* – 2001. – Vol. 39, № 3. – P. 499–521. – DOI: 10.1016/s0033-8389(05)70294-3.

150. Raine-Fenning, N. The interobserver reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound datasets in the in vitro setting / N. J. Raine-Fenning, J. S. Clewes, N. R. Kendall, A. K. Bunkheila, B. K. Campbell, I. R. Johnson // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 21, № 3. – P. 283–291. – DOI: 10.1002/uog.61.
151. Raine-Fenning, N. The interobserver reliability of ovarian volume measurement is improved with three-dimensional ultrasound, but dependent upon technique / N. J. Raine-Fenning, B. K. Campbell, J. S. Clewes, I. R. Johnson // *Ultrasound Med Biol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 1685–1690. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(03\)01068-8](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(03)01068-8).
152. Raine-Fenning, N. The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program / N. Raine-Fenning, B. Campbell, J. Collier, M. Brincat, I. Johnson // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 19, № 1. – P. 69–75. – DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00608.x.
153. Re, C. From a circle to a sphere: the ultrasound imaging of ovarian follicle with 2D and 3D technology / C. Re, R. M. Mignini, A. Rodriguez, M. Dal Canto, M. Buccheri, S. Sacchi, S. Bartolucci, R. Fadini, A. La Marca // *Gynecol Endocrinol.* – 2019. – Vol. 35, № 3. – P. 184–189. – DOI: 10.1080/09513590.2018.1522297.
154. Reeves, W. G. Insulin-induced lipotrophy: evidence for an immune pathogenesis / W. G. Reeves, B. R. Allen, R. B. Tattersall // *BMJ.* – 1980. – Vol. 280, № 6230. – P. 1500–1503. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6230.1500>.
155. Renold, A. E. Action of insulin on deposition of glycogen and storage of fat in adipose tissue / A. E. Renold, A. Marble, D. W. Fawcett // *Endocrinology.* – 1950. – Vol. 46, iss. 1. – P. 55–66. – DOI: <https://doi.org/10.1210/endo-46-1-55>.
156. Riccabona, M. In vivo three-dimensional sonographic measurement of organ volume: validation in the urinary bladder / M. Riccabona,

- T. R. Nelson, D. H. Pretorius, T. E. Davidson // *J Ultrasound Med.* – 1996. – Vol. 15, № 9. – P. 627–632. – DOI: 10.7863/jum.1996.15.9.627.
157. Rubin, J. M. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US / J. M. Rubin, R. O. Bude, P. L. Carson, R. L. Bree, R. S. Adler // *Radiology.* – 1994. – Vol. 190, № 3. – P. 853–856. – DOI: 10.1148/radiology.190.3.8115639.
158. Russell-Jones, D. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them / D. Russell-Jones, F. Pouwer, K. Khunti // *Diabetes ObesMetab.* – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 488–496. – DOI: 10.1111/dom.13132.
159. Sadigh, G. Ultrasonographic differentiation of malignant from benign breast lesions: a meta-analytic comparison of elasticity and BIRADS scoring / G. Sadigh, R. C. Carlos, C. H. Neal, B. A. Dwamena // *Breast Cancer Res Treat.* – 2012. – Vol. 133, № 1. – P. 23–35. – DOI: 10.1007/s10549-011-1857-8.
160. Săftoiu, A. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of elastography in non-hepatic applications: update 2018 / A. Săftoiu, O. H. Gilja, P. S. Sidhu, C. F. Dietrich, V. Cantisani, D. Amy, M. Bachmann-Nielsen, F. Bob, J. Bojunga, M. Brock, F. Calliada, D. A. Clevert, J. M. Correas, M. D'Onofrio, C. Ewertsen, A. Farrokh, D. Fodor, P. Fusaroli, R. F. Havre, M. Hocke, A. Ignee, C. Jenssen, A. S. Klauser, C. Kollmann, M. Radzina, K. V. Ramnarine, L. M. Sconfienza, C. Solomon, I. Sporea, H. Ștefănescu, M. Tanter, P. Vilmann // *Ultraschall Med.* – 2019. – Vol. 40, № 4. – P. 425–453. – DOI: 10.1055/a-0838-9937.
161. Saravelos, S. H. Assessment of the uterus with three-dimensional ultrasound in women undergoing ART / S. H. Saravelos, K. Jayaprakasan, K. Ojha, T. C. Li // *Hum Reprod Update.* – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 188–210. – DOI: 10.1093/humupd/dmw040.

162. Sarvazyan, A. P. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics / A. P. Sarvazyan, O. V. Rudenko, S. D. Swanson, J. B. Fowlkes, S. Y. Emelianov // *Ultrasound Med Biol.* – 1998. – Vol. 24, № 9. – P. 1419–1435. – DOI: 10.1016/s0301-5629(98)00110-0.
163. Sawatkar, G. U. Spectrum of cutaneous manifestations of type 1 diabetes mellitus in 500 south asian patients / G. U. Sawatkar, A. J. Kanwar, S. Dogra, S. K. Bhadada, D. Dayal // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol. 171, № 6. P. 1402–1406. – DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.13077>.
164. Schröder, C. Real-Time elastography and contrast-enhanced ultrasonography in the evaluation of testicular masses: a comparative prospective study / C. Schröder, G. Lock, C. Schmidt, T. Löning, K. P. Dieckmann // *Ultrasound Med Biol.* – 2016. – Vol. 42, № 8. – P. 1807–1815. – DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.03.026.
165. Service, F. J. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability / F. J. Service, G. D. Molnar, J. W. Rosevear, E. Ackerman, L. C. Gatewood, W. F. Taylor // *Diabetes.* – 1970. – Vol. 19, № 9. – P. 644–655. – DOI: 10.2337/diab.19.9.644.
166. Shi, C. H. Associations among glycemic excursions, glycosylated hemoglobin and high-sensitivity C-reactive protein in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus / C. H. Shi, C. Wang, R. Bai, X. Y. Zhang, L. L. Men, J. L. Du // *Exp Ther Med.* – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. 1937–1942. – DOI: 10.3892/etm.2015.2730.
167. Shiina, T. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography. Part 1. Basic principles and terminology / T. Shiina, K. R. Nightingale, M. L. Palmeri, T. J. Hall, J. C. Bamber, R. G. Barr, L. Castera, B. I. Choi, Y. H. Chou, D. Cosgrove, C. F. Dietrich, H. Ding, D. Amy, A. Farrokh, G. Ferraioli, C. Filice, M. Friedrich-Rust, K. Nakashima, F. Schafer, I. Sporea, S. Suzuki, S. Wilson, M. Kudo //

- Ultrasound Med Biol. – 2015. – Vol. 41, № 5. – P. 1126–1147. – DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009.
168. Sigrist, R. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications / R. M. S. Sigrist, J. Liao, A. E. Kaffas, M. C. Chammas, J. K. Willmann // *Theranostics*. – 2017. – Vol. 7, № 5. – P. 1303–1329. – DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.18650>.
169. Singha, A. Concurrence of lipoatrophy and lipohypertrophy in children with type 1 diabetes using recombinant human insulin: two case reports / A. Singha, R. Bhattacharjee, S. Ghosh, S. K. Chakrabarti, A. Baidya, S. Chowdhury // *Clin Diabetes*. – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. 51–53. – DOI: <https://doi.org/10.2337/diaclin.34.1.51>.
170. Stępniaak, A. 3D Power Doppler vascular indices as a novel technique in assessing the outcome of minimally invasive techniques in uterine fibroids treatment / A. Stępniaak, P. Czuczwar // *PrzMenopauzalny*. – 2017. – Vol. 16, № 4. – P. 118–121. – DOI: 10.5114/pm.2017.72755.
171. Strollo, F. Unexplained hypoglycaemia and large glycaemic variability: skin lipohypertrophy as a predictive sign / F. Strollo, G. Guarino, V. Armentano, G. Clemente, E. Martedì, S. de Riu, I. Gaeta, G. Corigliano, A. Ceriello, S. Gentile // *Diabetes Res Open J*. – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 24–32. – DOI: 10.17140/DROJ-2-126.
172. Sürücü, H. A. Lipohypertrophy in Individuals with type 2 Diabetes: Prevalence and Risk Factors / H. A. Sürücü, H. O. Arslan // *Journal of Caring Sciences*. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 67–74. – DOI: 10.15171/jcs.2018.011.
173. Tsadik, A. G. Effect of insulin-induced lipodystrophy on glycemic control among children and adolescents with diabetes in TikurAnbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia / A. G. Tsadik, T. M. Atey, T. Nedi, B. Fantahun, M. Feyissa // *J Diabetes Res*. – 2018. – DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4910962>.
174. Ueno, E. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis / E. Ueno, A. Itoh, E. Tohno, H. Kamma, H. Takahashi, T. Shiina,

- M. Yamakawa, T. Matsumura // *Radiology*. – 2006. – Vol. 239, № 2. – P. 341–350. – DOI: 10.1148/radiol.2391041676.
175. Vardar, B. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors / B. Vardar, S. Kizilci // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2007. – Vol. 77, № 2. – P. 231–236. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.12.023>.
176. Varghese, T. Quasi-static ultrasound elastography / T. Varghese // *Ultrasound Clin*. – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 323–338. – DOI: 10.1016/j.cult.2009.10.009.
177. Vieli, A. Ultrasonic Doppler and duplex systems: possibilities and limitations / A. Vieli // *Urol Int*. 1990. – Vol. 45. – P. 251–257. – DOI: 10.1159/000281717.
178. Volkova, N. Insulin-induced lipohypertrophy diagnostics in diabetic patients: subcutaneous fat ultrasonography / N. Volkova, I. Davidenko, Ju. Rudakova, A. Sesukina // *Endocrine Abstracts*. – 2015. – Vol. 37. – DOI: 10.1530/endoabs.37.EP351.
179. Wadén, J. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes / J. Wadén, C. Forsblom, L. M. Thorn, D. Gordin, M. Saraheimo, P. H. Groop // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58, № 11. – P. 2649–2655. – DOI: 10.2337/db09-0693.
180. Wallymahmed, M. E. Nodules of fibrocollagenous scar tissue induced by subcutaneous insulin injections: a cause of poor diabetic control / M. E. Wallymahmed, P. Littler, C. Clegg, M. Haqqani, I. MacFarlane // *Postgrad Med J*. – 2004. – Vol. 80, № 950. – P. 732–733. – DOI: <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.019547>.
181. Wang, C. Fluctuation between fasting and 2-H postload glucose state is associated with chronic kidney disease in previously diagnosed type 2 diabetes patients with HbA1c \geq 7% / C. Wang, J. Song, Z. Ma, W. Yang, C. Li, X. Zhang, X. Hou, Y. Sun, P. Lin, K. Liang, L. Gong, M. Wang,

- F. Liu, W. Li, F. Yan, J. Yang, L. Wang, M. Tian, J. Liu, R. Zhao, L. Chen // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 7. – Art. e102941. – DOI: 10.1371/journal.pone.0102941.
182. Wang, H. The diagnostic value of 3D power Doppler ultrasound combined with VOCAL in the vascular distribution of breast masses / H. Wang, B. Yan, L. Yue, M. He, Y. Liu, H. Li // AcadRadiol. – 2020. – Vol. 27, № 2. – P. 198–203. – DOI: 10.1016/j.acra.2019.02.023.
183. Welsh, A. W. Development of three-dimensional power Doppler ultrasound imaging of fetoplacental vasculature / A.W. Welsh, K. Humphries, D. O. Cosgrove, M. J. O. Taylor, N. M. Fisk // Ultrasound in Medicine & Biology. – 2001. – Vol. 27, № 9. – P. 1161–1170. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(01\)00409-4](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(01)00409-4).
184. Yaman, C. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound / C. Yaman, K. Jesacher, W. Pölz // Ultrasound in Medicine & Biology. – 2003. – Vol. 29, № 12. – P. 1681–1684. – DOI: 10.1016/s0301-5629(03)01070-6.
185. Yang, C. D. Visit-to-visit fasting plasma glucose variability is associated with left ventricular adverse remodeling in diabetic patients with STEMI / C. D. Yang, Y. Shen, F. H. Ding, Z. K. Yang, J. Hu, W. F. Shen, R. Y. Zhang, L. Lu, X. Q. Wang // Cardiovasc Diabetol. – 2020. – Vol. 19, № 1. – Art. 131. – DOI: 10.1186/s12933-020-01112-6.
186. Zhang, Y. Antidiastole value of three-dimensional ultrasonography and power Doppler between uterine parenchyma lumps and endometrial cancer: a retrospective study / Y. Zhang, J. Chen, Z. Zhen, X. Y. Xu // Curr Med Sci. – 2019. – Vol. 39. – P. 816–819. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2110-7>.
187. Zinman B. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2) / B. Zinman, S. P. Marso, N. R. Poulter, S. S. Emerson,

T. R. Pieber, R. E. Pratley, M. Lange, K. Brown-Frandsen, A. Moses,
A. M. Ocampo Francisco, J. B. Lektord, K. Kvist, J. B. Buse // Diabetologia.
– 2018. – Vol. 61, № 1. – P. 48–57. – DOI: 10.1007/s00125-017-4423-z.