

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2022.— № 1—2.— С. 26—33.

Ліподистрофії у дітей з цукровим діабетом 1 типу та варіабельність глікемії

**С.О. Чумак**

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

Мета роботи — оптимізувати профілактику ускладнень цукрового діабету (ЦД) 1 типу за допомогою діагностики та профілактики індукованої інсуліном ліподистрофії (ЛД) і вивчення впливу техніки ін'єкцій на варіабельність глікемії.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 235 пацієнтів з ЦД 1 типу віком від 6 до 17 років (середній вік — 13,6 року), які лікувалися у відділенні ендокринології Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Серед них було 125 (53,2 %) хлопчиків і 110 (46,8 %) дівчаток. Тривалість ЦД у середньому становила 5,5 року (від 1 до 12 років). Пацієнтів розподілили на дві групи: перша — 77,9 % (n = 183) з ЛД, друга — 22,2 % (n = 52) — без ЛД. Групи були порівнянними за ступенем компенсації, стажем ЦД і співвідношенням статей. Визначали ЛД візуально, пальпаторно, а також за даними ультразвукового дослідження (УЗД) підшкірно-жирової клітковини 385 місць ін'єкцій інсуліну за допомогою розробленої карти скринінгу ЛД. Вивчали кровообіг в уражених ділянках ПЖК. Розраховували показники глікемічного контролю з урахуванням коефіцієнта варіабельності (CV) та часом, коли значення глюкози відповідають цільовому діапазону (time-in-range (TIR)) у хворих з ЛД та без них. У разі виявлення патологічно зміненої підшкірно-жирової клітковини пацієнта ознайомлювали з технікою ін'єкцій за допомогою коротких голочок (4–5 мм) і вказували місця, дозволені для введення інсуліну. Повторне клінічне обстеження та УЗД підшкірно-жирової клітковини проводили через 6 міс.

Результати та обговорення. У 70 % хворих з ЛД через 6 міс відзначено високу варіабельність глікемії (CV відповідно 59,5 і 38,2 %) та нижчу величину TIR (35,9 і 55,7 %). Значення TIR корелювало з рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), а CV — з частотою гіпоглікемії і часом, коли значення глюкози нижче за цільовий діапазон (TBR). У 59,3 % хворих з високим глікованим гемоглобіном показник TIR не перевищував 50% (r = 0,017; p < 0,05). Аналіз даних УЗД 385 місць ін'єкцій у 78 % дітей виявив ЛД. Підтверджено наявність різних форм ЛД, спричинених порушеннями техніки ін'єкцій.

Висновки. За допомогою УЗД місць ін'єкцій інсуліну можлива рання діагностика площі ураження та форми ЛД, що додатково мотивувало 88 % хворих дотримуватися правил введення інсуліну. Доведено, що дифузна і змішана форми ЛД при своєчасній діагностиці, навчанні та дотриманні правильної техніки ін'єкцій у більшості (62 %) хворих нівелювали. Найважливішим чинником ризику розвитку індукованої інсуліном ліпогіпертрофії є порушення техніки ін'єкцій (недостатня ротація місць ін'єкцій, введення інсуліну в ділянки ліпогіпертрофії, мала площа зони ін'єкцій, несвоєчасна зміна і надлишкова довжина голочок, велика кількість ін'єкцій однією голкою, утримання голки в шкірі після ін'єкції понад 10 с). Відсутність регулярного навчання в Школі діабету є значущим чинником формування низької мотивації до дотримання правил введення інсуліну. Навчання техніці ін'єкцій є запорукою профілактики ЛД.

Ключові слова: цукровий діабет, інсулін, ін'єкції, підшкірна клітковина, ліподистрофії, УЗД.

Стаття надійшла до редакції 10 червня 2022 р.

Чумак Світлана Олександрівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу ендокринології
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. E-mail: aspera.chas@gmail.com

© Український журнал дитячої ендокринології
© С.О. Чумак

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу — захворювання з найвищими показниками передчасної смертності та інвалідизації хворих, що зумовлено початком хвороби в ранньому віці, нестабільністю перебігу ЦД 1 і загрозою розвитку гострих та хронічних ускладнень, запобігти яким можна лише у разі досягнення стійкої компенсації захворювання [12, 18]. Єдиним методом лікування ЦД є довічна замісна інсулінотерапія. Обов'язкова умова ефективності інсулінотерапії при ЦД 1 — адекватне введення препаратів інсуліну, що можливе за дотримання чітких правил техніки ін'єкцій [5, 6].

Поява терапевтичного інсуліну в 1921 р. стала проривом в історії медицини. Промисловий випуск інсуліну, розпочатий в університеті м. Торонто, був продовжений у травні 1922 р. компанією «Eli Lilly». Концентрація інсуліну у флаконах становила 10 ОД. Побічною дією такого інсуліну до випуску очищеного інсуліну 40 ОД були місцеві ін'єкційні абсцеси. Ускладненням інсулінотерапії в місцях ін'єкцій була ліподистрофія (ЛД) [9, 16]. У 1926 р. описано ділянки ліпоатрофії в місцях введення інсуліну [10, 15]. Із переходом від тваринних інсулінів до людського інсуліну і аналогів інсуліну імуніопосередкована атрофічна форма ЛД змінилася на гіпертрофічну, зумовлену анаболічним і мітогенним ефектом інсуліну. Незважаючи на появу сучасних аналогів інсулінів, які поліпшили досягнення компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД, проблема ліпогіпертрофії (ЛГ) не втратила актуальності.

Доведено, що одним з чинників високої варіабельності глікемії у хворих на ЦД 1 є введення інсуліну в ділянки ЛД [9, 10]. Опубліковано результати багатоцентрових досліджень, присвячених діагностиці та профілактиці ЛД, зокрема у дітей [4, 8, 14]. Ліпогіпертрофії в місцях ін'єкцій виявляють у 40–70 % хворих на ЦД, які отримують інсулін [2, 3, 8–10, 14]. Ефективність діагностики залежить від навичок фахівця, тому доцільно навчати лікарів та медичних сестер методиці огляду та пальпації місць ін'єкцій інсуліну.

Останніми роками для діагностики ЛГ застосовують ультразвукове дослідження (УЗД) [4, 14, 16]. Метод має більшу чутливість порівняно з пальпацією: за допомогою ультрасонографії ЛГ виявляють більше ніж у 80 % хворих [4, 8, 20, 26]. У пацієнтів з поширеними зонами ЛГ УЗД можна використовувати для пошуку оптимальних місць для ін'єкцій («ультразвукова карта місць ін'єкцій») [11, 20, 23]. Компресійна соноеластографія та об'ємне дослідження кровотоку в режимі енергетичного доплерівського картування дають змогу дати кількісну характеристику параметрів жорсткості та васкуляризації ділянок ЛГ [11, 14]. Перспективними методами діагностики є магнітно-резонансна томографія (МРТ) і термографія [14, 27]. За даними реєстру ЦД в Україні, лише у 11,3 % дітей зареєстровані ЛД [1], що спричинено недостат-

ньою поінформованістю лікарів-ендокринологів про значущість ЛГ у хворих на ЦД, які отримують сучасні інсуліни, та низькою ефективністю класичних методів діагностики ЛГ.

За останні десятиліття національні та міжнародні медичні організації досягли успіху в розробці, гармонізації та розповсюдженні стандартизованого підходу до діагностики глікемічних мішеней, що впливають на ризики гострих і хронічних ускладнень. Технологія безперервного моніторингу глюкози в організмі (CGM) значно розширює можливості оцінки глікемічного контролю протягом доби, що дає важливі дані для оцінки варіабельності глікемії (ВГ) та кількісної оцінки часу, коли значення глюкози відповідають цільовому діапазону, нижче або вище за цільовий діапазон [16, 22]. Поліпшено точність датчиків для більшої зручності та простоти використання. Однак частота успішного використання технології CGM у рутинній клінічній практиці залишається відносно низькою. Частково це може бути пов'язано з відсутністю чітких та узгоджених глікемічних цілей, з якими мають працювати як команди з діабету, так і пацієнти. Хоча уніфіковані рекомендації щодо використання CGM наведено в трьох статтях, офіційно вони не затверджені. У лютому 2019 р. відбувся Конгрес з передових технологій та лікування діабету (ATTD), у роботі якого взяли участь лікарі та дослідники, які є експертами з технологій CGM, і хворі на діабет. На відміну від вимірювання глікованого гемоглобіну (HbA1c) використання CGM дає змогу спостерігати за глікемічними екскурсіями та щоденним профілем, щоб своєчасно скоригувати терапію та/або змінити спосіб життя. CGM також дає змогу оцінити зміну рівня глюкози та виявити закономірності гіпоглікемії і гіперглікемії. Аналіз даних з контролю над діабетом та його ускладнень (дослідження DCCT, 2006) не виявив зв'язку між допрандіальним та постпрандіальним вживанням їжі, зміною вмісту глюкози та ризиком мікросудинних ускладнень [24]. Р. Вілсон від імені дослідницької групи (DirecNet) [26] зазначив, що CGM може виявити більші екскурсії глюкози після їди, ніж одноточкові вимірювання, зроблені в DCCT, і доцільно, щоб у майбутніх дослідженнях використовували цю техніку [23]. Застосовують різні підходи до оцінки ВГ як усередині, так і між профілями глюкози, зокрема оцінку середньої амплітуди глікемічних екскурсій (MAGE) [13, 22] та статистичного відхилення (–SD). ВГ використовують для прогнозу формування нефропатії, ретинопатії з урахуванням віку, статі та тривалості захворювання. Відповідність профілюванню глюкози за критеріями оцінки варіабельності становила в середньому 91 % (від 84 до 97 %). Припускають, що ВГ пов'язана з мікросудинним ризиком. Щоб встановити можливу роль ВГ у виникненні мікросудинних ускладнень, слід провести перспективне

інтервенційне дослідження [21]. Упровадження параметрів ВГ як терапевтичної мети при лікуванні ЦД дає змогу підвищити ефективність і безпечність лікування пацієнтів, змінити прогноз, зменшити загальну і серцево-судинну смертність, знизити частоту і виразність тяжких ускладнень, поліпшити якість життя [20, 23].

F.J. Service і P.C. O'Brien вважали, що з огляду на потенційну шкоду гіпоглікемії ВГ є значущим чинником ризику формування ускладнень діабету, хоча і не корелює з рівнем HbA1c [25]. Розвиток технології аналізу вмісту глюкози в крові дав змогу негайно отримувати інформацію про поточний рівень глюкози і відповідно коригувати терапію. Хоча кожний з основних показників (HbA1c, CV, час, коли значення глюкози відповідають цільовому діапазону (time-in-range (TIR)), затверджених консенсусом АТТД (2017) [12, 26], надає важливу інформацію про різні аспекти глікемічного статусу, оцінити та використати всіх їх у клінічній практиці часто недоцільно. Щоб спростити інтерпретацію даних, консенсус визначив «час перебування у діапазонах» як показник глікемічного контролю, який надає важливішу інформацію, ніж лише HbA1c. Установлення цільових відсотків часу в різних діапазонах глікемії сприятиме безпечному та ефективному прийняттю терапевтичних рішень у межах установлених параметрів глікемічних цілей. Вимірюють три ключових показники CGM: відсоток показань і TIR, час, коли значення глюкози нижче за цільовий діапазон (TBR), і час, коли значення глюкози перевищують цільовий діапазон (TAR). Метою ефективного та безпечного контролю глюкози є збільшення TIR при одночасному зниженні TBR. Консенсусна група погодилася з тим, що час у різних діапазонах може визначатися як відсоток показників CGM, які мають бути персоналізовані для їхнього досягнення хворим на діабет. Крім того, група досягла консенсусу щодо глікемічних меж (цільовий діапазон — 70–180 мг/дл (3,9–10,0 ммоль/л) для осіб з діабетом 1 типу та 63–140 мг/дл (3,5–7,8 ммоль/л) для хворих на ЦД 2 типу. У рамках цих стандартів лікар визначає час у % показань CGM.

Було запропоновано до критеріїв компенсації ЦД враховувати більш значущий та мотивуючий параметр співвідношення перебування в часі гіпо-, гіпер- та нормоглікемії за добу. Доведено, що підвищення часу в стані цільових значень, тобто збільшення TIR на 5 %, клінічно значущі для поліпшення показників глікемії.

Прості речі зберігають життя. В умовах воєнного стану це очевидно. Запорукою ефективності інсулінотерапії при ЦД 1 типу є адекватне введення препаратів інсуліну, що можливе у разі дотримання чітких правил техніки ін'єкцій.

Мета роботи — оптимізувати профілактику ускладнень цукрового діабету 1 типу за допомогою діагностики та профілактики індукованої інсулі-

ном ліподистрофії і вивчення впливу техніки ін'єкцій на варіабельність глікемії.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 235 пацієнтів з ЦД 1 типу віком від 6 до 17 років (середній вік — 13,6 року), які перебували на лікуванні у відділенні ендокринології Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Серед них було 125 (53,2 %) хлопчиків і 110 (46,8 %) дівчаток. Тривалість ЦД у середньому становила 5,5 року (від 1 до 12 років).

Стан компенсації вуглеводного обміну оцінювали відповідно до рекомендацій ISPAD 2018 [12] за рівнем HbA1c: оптимальний глікемічний контроль (HbA1c < 7,0 %), субоптимальний (7,0–8,5 %), з високим ризиком (> 8,5 %).

Розраховували коефіцієнт варіабельності (CV) глікемії за формулою

$$CV = SD \cdot 100 : \text{середній рівень глікемії.}$$

Ступінь ВГ оцінювали за L. Monnier та співавт. (2016) [27]: високий — CV > 36 %, середній — CV — 15–36 %, низький — CV < 15 %.

Урахування TIR за даними моніторингу проведено у 65 хворих. Задовільним для дітей вважали TIR > 50 % [12].

Ліпогіпертрофію визначали візуально, пальпаторно, а також за даними УЗД підшкірно-жирової клітковини (ПЖК) 385 місць ін'єкцій інсуліну. Дослідження ЛД проводили за допомогою універсального ультразвукового сканувального приладу (Ultima PA Expert, Україна) з цифровою кольоровою доплерівською системою з використанням лінійного датчика з частотою 7,5 МГц через стандартний ультразвуковий гель. Місця ін'єкцій, де візуалізувалися округлі аваскулярні ділянки, з гіпоехогенною і гіперехогенною структурою, вважали зонами ЛД. Проводили порівняння їхньої відмінності від симетричних ділянок здорової шкіри пацієнта та визначали форму ЛД [26]. Для оцінки кровопостачання ділянок, де здійснювали ін'єкції інсуліну, використовували сканування в режимі енергетичного доплера з визначенням кількості судин і величини кровотоку. Як референтні зони для розрахунку параметрів кровопостачання приймали аналогічні ділянки здорової ПЖК [20].

Пацієнтів розподілили на дві групи: перша — 77,9 % (n = 183) з ЛД, друга — 22,2 % (n = 52) — без ЛД. Групи були порівнянними за ступенем компенсації, стажем ЦД і співвідношенням статей.

Повторне клінічне та ультразвукове дослідження ПЖК проводили через 6 міс. У разі виявлення патологічно зміненої ПЖК пацієнта ознайомлювали з технікою ін'єкцій за допомогою коротких голок (4–5 мм) і вказували місця, дозволені для введення інсуліну.

Усі хворі проходили навчання із самоконтролю та додаткові тренінги з техніки ін'єкцій. Для оцін-

ки навчання самоконтролю ЦД дітей та підлітків та його використання в повсякденному житті застосовували анкетування хворих, стандартні модулі (тести) з оцінки рівня знань з ЦД та опитування щодо виконання техніки ін'єкцій. З урахуванням практичних навичок рівень самоконтролю був представлений 4 градаціями — відсутній (< 32 балів), початковий (33–60 балів), достатній (61–84 бали), високий (85–100 балів).

Створення бази даних та статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0 статистичних методів. Дані наведено як середню арифметичну величину (M) та стандартну похибку середньої арифметичної величини (m). Достовірність різниці між двома середніми арифметичними величинами визначали за t -критерієм Стьюдента. Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп — 0,05.

Комплекс досліджень проведено з дотриманням етичних та морально-правових вимог Української асоціації з біоетики і норм GCP (Good Clinical Practice) (1992), GLP (Good Laboratory Practice) (2002), принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини. Усі дослідження схвалені комітетом з медичної етики при Інституті охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України (протокол №11 від 02.12.2020 р.).

Результати та обговорення

У 43,4 % хворих виявлено глікемічний контроль з високим ризиком (HbA1c — $(10,5 \pm 0,36)$ %), у 35,7 % — субоптимальний рівень ($(7,6 \pm 0,2)$ %), у 20,9 % — оптимальний рівень ($(7,36 \pm 0,2)$ %).

Більшість дітей (72,1 %) мали нормальні показники індексу маси тіла. Надлишкову масу тіла зафіксовано у 18,7 % хворих (переважно у дівчаток), дефіцит маси тіла — у 10,2 % (переважно у хлопчиків).

Серед хворих з незадовільним глікемічним контролем ВГ високого ступеня ($CV > 36$ % [38,3; 85,3]) виявлено у 49,8 %, серед пацієнтів із субоптимальним та оптимальним рівнем глікемічного контролю — у 52 % ($CV > 36$ % [36,3; 65,7]), тобто статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем HbA1c та ВГ не встановлено ($r = 0,017$; $p < 0,5$). ВГ низького ступеня виявлено у 6,2 % пацієнтів обох груп ($CV = 14,1$ [11,3; 15,0]).

Показники TIR збігалися з даними щодо рівня HbA1c: у 59,3 % хворих з HbA1c < 8,5 % TIR перевищував 50 % ($r = 0,017$; $p < 0,05$). Показники препрандіальної та постпрандіальної глікемії були дещо нижчими у хворих із субоптимальним та оптимальним глікемічним контролем (8,4 [5,3; 10,3]) і 9,07 [7,2; 13,3, відповідно]) порівняно з хворими з декомпенсацією (10,6 [5,5; 13,5]) та 12,05 [8,3; 17,7, $p < 0,05$).

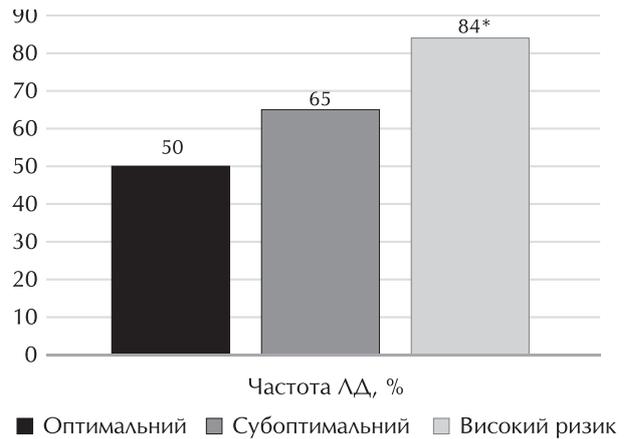


Рис. 1. Частота ліподистрофії залежно від стану компенсації, визначена за допомогою УЗД

Примітка. *Різниця статистично значуща ($p < 0,01$).

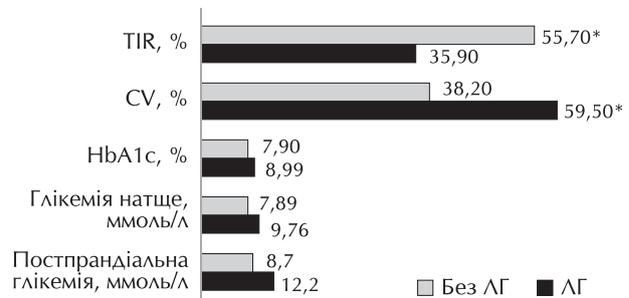


Рис. 2. Показники глікемічного контролю в групах спостереження

Примітка. *Різниця статистично значуща ($p < 0,01$).

Частота ЛД, виявлених за допомогою візуалізації і пальпації місць ін'єкцій, становила ($58,1 \pm 1,6$) %. За даними УЗД ПЖК місць ін'єкцій інсуліну, ЛД зафіксовано у ($78,1 \pm 1,6$) % пацієнтів (зокрема у хворих з пальпаторно визначеними змінами, $p < 0,05$). Установлено, що серед хворих з глікемічним контролем з високим ризиком для життя частота ЛД була найбільшою (рис. 1).

Установлено ВГ високого ступеня у 70 % хворих з ЛД ($CV = 59,5$ [40,3; 85,3]) та у 36 % пацієнтів без ЛД ($CV = 38,2$ [37,3; 67,3], $p < 0,05$).

TIR оцінено лише у третини хворих обох груп за середніми показниками (рис. 2). Відзначено статистично значущу ($p < 0,05$) різницю між групами (у 35,9 і 55,7 % хворих 1 та 2 групи значення глікемії були у межах цільового діапазону).

Якщо за середніми показниками глікемії відмінностей практично не було, то за кількістю високих і низьких екскурсій, TIR, TAR і TBR, стандартним квадратичним відхиленням (standard deviation (SD)), що характеризує ступінь дисперсії значень глікемії, і CV-глікемії встановлено статистично значущі відмінності (табл. 1).

Таким чином, у хворих з ЛД були статистично значущо гірші показники компенсації вуглеводного

Таблиця 1
Показники глікемії у підлітків залежно від наявності чи відсутності ліподистрофії

Показник	Пацієнти з ознаками ЛД		Пацієнти без ознак ЛД		p
Середня глікемія, ммоль/л	9,94	7,7–13,9	8,72	6,1–11,7	0,40
SD-глікемії, ммоль/л	3,85	2,2–3,1	2,15	1,0–1,9	0,05*
Мінімальна глікемія, ммоль/л	3,1	3,0–4,3	3,6	3,7–4,7	0,33
Максимальна глікемія, ммоль/л	22,4	14,4–28,9	19,6	8,7–18,4	0,1
TIR (4–10,0 ммоль/л), %	35,9	22–70	55,7	38–80	0,05*
TBR (< 4,0 ммоль/л), %	26,2	20–48	8	5–10	0,05*
Коефіцієнт ВГ (CV > 36 %)	59,5	42–65	38,2	20–41	0,05*

Примітка. *Різниця статистично значуща (p < 0,05). Показники наведено у вигляді медіани (Me) та інтервалу між 25-м і 75-м процентилями (Q3–Q1).

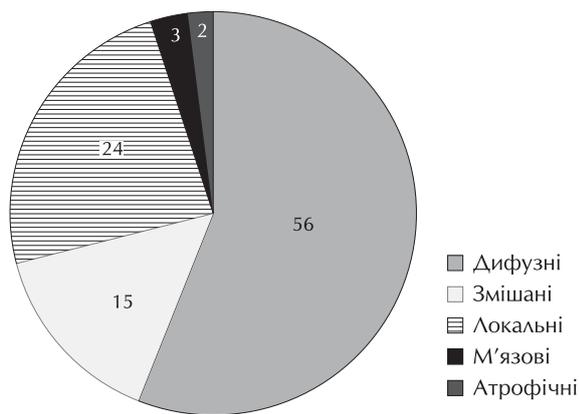


Рис. 3. Структура ліподистрофій за результатами УЗД, %

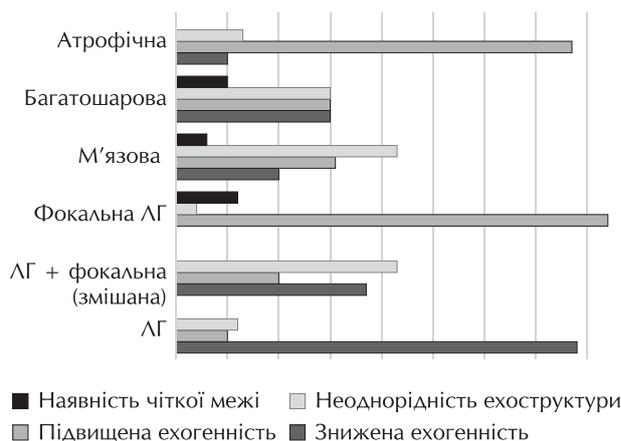


Рис. 4. Характеристика ехоструктури ліподистрофій у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу за даними ультразвукового дослідження

обміну, що відображаються варіабельністю глікемії та її стабільністю в часі, ніж у пацієнтів без ЛД. Крім того, у них ризик гіпоглікемії був значно більшим.

У групі хворих, які застосовували пристрій для CGM, проведено аналіз статистичних показників за останніх 3 міс. Виявлено значно більше значення TBR (у середньому – 9,4 % на добу) у хворих з ЛД та високою ВГ, ніж у пацієнтів без ЛД та з низькою ВГ (4,3 % на добу). Завдяки тому, що хворі мали змогу постійно спостерігати за динамікою глікемії, випадків тяжких гіпоглікемій не було. Також ці хворі мали кращі показники TIR та HbA1c (68,0 і 7,7 % відповідно).

У 30 % дітей були відсутні навички правильної техніки ін'єкцій інсуліну, що вводило в оману про необхідність заміни інсуліну, зміни дози тощо. Після навчання та використання коротких голок з правильною ротацією місць ін'єкцій показники глікемії нормалізувались без збільшення дози інсуліну у 80 % пацієнтів. Отже, навіть маючи доступ до сучасних технологій, слід пам'ятати про правила введення інсуліну.

При аналізі форм ЛД за даними УЗД установлено, що переважали дифузні ЛГ (у $56 \pm 1,8$ % хворих). Локальні (фокальні) форми виявляли вдвічі рідше (у $24 \pm 1,4$ % дітей). Дуже рідко фіксували м'язові та атрофічні ЛД (у 3 та 2 % дітей) (рис. 3).

Проаналізовано характер ехоструктури ЛД за даними УЗД (рис. 4). Зміни ехогенності з чіткими гіперехогенними включеннями (сторонні включення покриття голок) і гіпоехогенним ареалом (ділянки запалення) виявлено у хворих із заміни голок для ін'єкцій частіше ніж через 2,5 дня.

При оцінці локалізації патологічно змінених місць ін'єкцій за даними УЗД виявилось, що найчастіше ЛД траплялися в параумбілікальній ділянці (у 61 % пацієнтів), у 36 % – у ділянці лівого плеча, у 22 % – у ділянці лівого плеча та на передній поверхні стегна, у 33,3 % – одночасно в параумбілікальній ділянці та на латеральній поверхні плечей і стегон, у 15,3 % – у ділянці лівого та правого плеча. Дані зафіксовано у карті скринінг-діагностики ЛД (рис. 5).

Практично всі хворі використовували шприці-ручки. Частота використання голки до її заміни становила у середньому 9,64 разу на добу (від 1 до 48). У хворих з ЛГ середня частота заміни голок становила 3,84 разу на добу, у пацієнтів без ліподистрофій – 0,8 разу на добу. Серед хворих з глікемічним контролем високого ризику у 80 % випадків відзначено недотримання техніки ін'єкцій, що було зумовлено недостатньою самостійністю і відповідальністю підлітків (табл. 2).

Таблиця 2

Добова доза інсуліну, показники техніки ін'єкцій інсуліну та рівень самоконтролю у хворих на цукровий діабет 1 типу

Показник	1-ша група (n = 183)	2-га група (n = 52)	Загалом* (n = 235)
Добова доза інсуліну, ОД/кг маси тіла	1,20 ± 0,05	0,80 ± 0,06*	1,00 ± 0,04
Кількість ін'єкцій однією голкою	36,0 ± 1,1	5,0 ± 0,9*	17,0 ± 1,0
Голка завдовжки 4–5 мм, %	41,1 ± 0,6	89,3 ± 0,8*	66,0 ± 0,6
Час утримання голки в шкірі, с	14,6 ± 0,5	10,2 ± 0,1*	12,5 ± 0,4
Рівень самоконтролю, бали	42,5 ± 2,4	68,7 ± 2,1*	58,3 ± 1,8

Примітка. * Середнє значення по загальній вибірці; * різниця статистично значуща (p < 0,05).

ПІБ _____	
Вік _____ дата народження _____	
Стаж ЦД _____	
Кількість ін'єкцій 1 голкою — 1 3 більше _____	
Довжина голки (мм) 4 5 6.....більше _____	
Ротація місць ін'єкції — є — немає _____	
УЗД:	
Форма ліподистрофій	
— дифузна	
— змішана	
— локальна	
— м'язова	
— атрофічна	
Висновок _____	
Висновок _____	
Лікар _____	
Дата _____	

Рис. 5. Карта скринінг-діагностики ліподистрофій

Лише половина пацієнтів 1-ї групи ((51,2 ± 2,5) %) використовували голки довжиною 4 мм та дотримувалися правил введення інсуліну, у 2-й групі таких пацієнтів було ((81,8 ± 1,5) %; p < 0,01). Голки заміняли у середньому через 4,2 дня (1 голку використовували від 18 до 58 разів) та щоденно (1 голку використовували 1–5 разів; p < 0,05) відповідно. Виявлено взаємозв'язок між частотою зміни голок і наявністю ЛГ змішаної форми. Утримання голки в шкірі після ін'єкції понад 10 с також є чинником ризику формування ЛД.

Проблеми з досягненням контролю над перебігом ЦД у хворих 1-ї групи були пов'язані з недотриманням правил техніки ін'єкцій (недостатня ротація місць ін'єкцій, несвоєчасна заміна голок, використання голок завдовжки > 4–5 мм, відсутність навичок самостійних ін'єкцій, невміння коригувати дозу у разі гіперглікемії). Установлено, що більшість підлітків 1-ї групи (65 %) самостійно виконували ін'єкції, але без контролю батьків, у 2-й групі таких дітей було 35 % (p ≤ 0,01). Більшість підлітків (відповідно 67 та 33 %, p ≤ 0,01) навіть не намагалися дотримуватися правил введення інсуліну, що зумовлено низьким рівнем навчання техніці ін'єкцій. Основні порушення стосувалися відомих чинників ризику формування ЛД (недо-

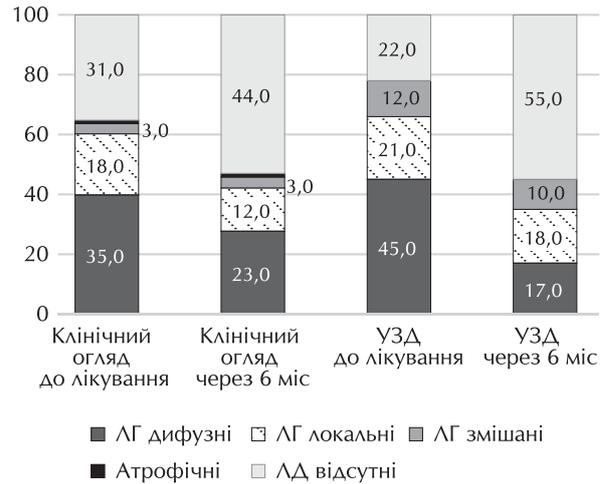


Рис. 6. Інформативність клінічного огляду та УЗД в динаміці спостереження ліподистрофії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, на тлі дотримання техніки ін'єкцій

статня ротація місць ін'єкцій, введення інсуліну в ділянки ЛГ, мала площа зони ін'єкцій, нечаста заміна голок і надлишкова довжина голок).

Використовували УЗД місць ін'єкцій інсуліну як додаткову мотивацію до поліпшення техніки ін'єкцій, адже для дітей важлива візуалізація проблеми. Після процедури УЗД 88 % дітей або батьків починали завчасно замінювати голку. Навчання техніці ін'єкцій має бути не одноразовою процедурою, а невід'ємною частиною безперервного процесу самоконтролю, адже змінюються пристрої, методика і інсулінотерапія. Після навчання через 6 міс значно зменшилася частка форм ЛД, пов'язаних зі зміною місць ін'єкцій. У 42 % пацієнтів ЛД зникли (рис. 6).

За даними УЗД, діти мали ін'єкційну травму при ЛГ завглибшки 4–6 мм, яка через 6 міс зменшувалася до 2–3 мм при зміні місць ін'єкцій і місцевому лікуванні. Середній діаметр підшкірних утворень становив від 1,0 до 3,5 см, при фокальних формах ЛГ — від 2,0 до 4,5 см. Крайній регрес фокальних ЛГ відзначено у випадку їх як частини дифузних уражень (змішаний тип). М'язова і змішана ЛГ у 50 % спостережень не виявлялися пальпаторно і не регресували навіть при зміні ділянки шкіри та лікуванні так само, як і атрофічні форми (табл. 3).

При проведенні УЗД можна чітко діагностувати змішану форму, що візуалізується у вигляді дріб-

Таблиця 3

Динаміка виявлення різних форм ліподистрофії у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, на тлі дотримання техніки ін'єкцій, %

Пальпаторні зміни місць ін'єкцій	До навчання	Через 6 міс	Зміни частоти форми ЛД за даними УЗД	До навчання	Через 6 міс
ЛГ	58,1	25,2*	Дифузна	56,1	28,3*
			ЛГ з локальними змінами	23,2	15,2*
			Змішана	15,2	12,1
			М'язова	3,3	5,2
Ліпоатрофії	2,2	2,2	УЗ-атрофія ПКЖ	2,2	2,2

Примітка. *Різниця статистично значуща ($p < 0,05$).

них гіперехогенних включень, і мотивувати пацієнтів до дотримання правила «1 голка — 1 ін'єкція». Виявлено взаємозв'язок між частотою заміни голок та наявністю ЛГ змішаної форми. Лікуванню за допомогою масажу і фізіотерапії краще піддаються ЛГ гіпертрофічної форми, тоді як у разі змішаних та локальних форм, за даними УЗД, спостерігали незначний регрес, відсутній у разі м'язових і атрофічних форм. Розмір локальних ЛГ, спричинених відсутністю ротації, які найчастіше виявляли пальпаторно, у 18 % випадків зменшився, хоча при проведенні УЗД ЛД позитивна динаміка відмічена у 8,7 %. У разі гіпертрофічних форм як за даними клінічного огляду, так і за даними УЗД ремісія відзначена у 62,4 % випадків. Відповідно у цих хворих зменшились показники ВГ. Так, $CV > 36\%$ зареєстровано у 43 % хворих, до навчання — у 69 % ($p < 0,05$).

Висновки

У 78 % дітей і підлітків, хворих на ЦД, виявляють ЛД під час УЗД місць ін'єкцій інсуліну. За допомогою УЗД можливе раннє визначення площі ураження та форми ЛД, що додатково має мотивувати хворих до дотримання правил введення інсуліну.

Конфлікту інтересів немає.

У 70 % хворих з ЛД зафіксовано статистично значущо гірші показники компенсації вуглеводного обміну (про що свідчили висока ВГ та її стабільність у часі), ніж у пацієнтів без ЛД (55,7 та 35,9 %; $p < 0,05$), а також збільшення часу перебування в гіпоглікемії (22 і 6 % відповідно; $p < 0,05$).

Припинення ін'єкцій у ділянку ЛГ та регулярна ротація місць ін'єкцій сприяли відсутності (у 42 % дітей) або зменшенню площі ЛД (у 55 %), що зменшило ВГ, поліпшило час перебування в стані нормоглікемії, дало змогу адекватно титрувати дозу інсуліну і досягти цільового глікемічного контролю у 37 % хворих.

Профілактику та своєчасну діагностику ЛД слід здійснювати постійно. Це передбачає проведення медичного огляду з пальпацією місць ін'єкцій мотивованим та навченим персоналом (лікарями і медсестрами). Хворим зі стажем ЦД понад 6 міс слід виконувати УЗД місць введення інсуліну один раз на рік.

Навчання пацієнтів техніці ін'єкцій у Школі самоконтролю (своєчасна зміна місць ін'єкцій, використання голок довжиною 4–5 мм, невелика кількість ін'єкцій однією голкою і утримання голки в шкірі після ін'єкції не більше 10 с) є запорукою профілактики ЛД.

ЛІТЕРАТУРА

- Глоба Є.В., Зелінська Н.Б. Вибрані питання техніки ін'єкцій інсуліну (огляд та власні дані) // Укр. журн. дитячої ендокринології.— 2015.— № 2.— С. 36–42. <http://ujpe.com.ua/article/view/53107/49040>.
- Чумак С.А. Сучасний погляд на діагностику та профілактику ліподистрофій у хворих на цукровий діабет // Проблеми ендокринної патології.— 2020.— № 2.— С. 128–140. doi: 10.21856/j-PEP.2020.2.16.
- Чумак С.А. Ультразвукова діагностика ліподистрофій у дітей, больных сахарным диабетом // Проблеми ендокринної патології.— 2017.— № 1.— С. 16–32. doi: 0.21856/j-PEP.2017.1.04.
- Чумак С.О., Будрейко О.А. Спосіб підвищення якості інсулінотерапії шляхом ранньої діагностики різних форм ліподистрофій у дітей та підлітків // Інформ. бюл.: дод. до «Журн. НАМН».— 2016.— Вип. 41.— С.143–144.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2020 // Diabetes Care.— 2020.— Vol. 43 (Suppl. 1).— P. 15–56.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2020: Children and adolescents of medical care in diabetes // Diabetes Care.— 2020.— Vol. 43 (Suppl. 1).— P. 163–182. doi: 10.2337/dc20-S013.
- Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range // Diabetes Care.— 2019.— Vol. 42 (8).— P. 1593–1603. doi: 10.2337/dci19-0028.
- Beck R.W., Bergenstal R.M., Cheng P. et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c // J. Diabetes Sci. Technol.— 2019.— Vol. 13 (4).— P. 614–626. doi: 10.1177/1932296818822496.
- Blanco M., Hernández M., Strauss K., Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes // Diabetes Metab.— 2013.— Vol. 39 (5).— P. 445–453. doi: 10.1016/j.diabet.2013.05.006.
- Chakraborty P.P., Biswas S.N. Distant site lipohypertrophy: a rare complication of subcutaneous insulin therapy // Postgrad.

- Med. J.— 2016.— Vol. 92 (1083).— P. 57—58. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133639.
11. Chumak S., Budreiko O. The diagnosis lipodystrophy in children with type 1 diabetes // 55th Annual Meeting of the ESPE. Abstract book.— Paris, France, 2016.— P.199—200.
 12. Danne T., Moshe Phillip, Buckingham Br.A. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes // *Pediatr. Diabetes*— 2018.— Suppl. 27.— P. 129—135. doi: 10.1111/pedi.12718.
 13. DiMeglio L.A., Acerini C., Codner E. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes // *Pediatr. Diabetes*.— 2018.— Vol. 19.— P. 105—114.
 14. Frid A., Hirsch L., Gaspar R. et al. New injection recommendations for patients with diabetes // *Diabetes Metab.*— 2010.— Vol. 36 (Suppl. 2).— P. S3—18. doi: 10.1016/S1262-3636(10)70002-1.
 15. Gentile S., Strollo F., Satta E. et al. Insulin-related lipohypertrophy in hemodialyzed diabetic people: a multicenter observational study and a methodological approach // *Diabetes Ther.*— 2019.— Vol. 10 (4).— P. 1423—1433. doi: 10.1007/s13300-019-0650-2.
 16. Hearn I., Haltbakk J., Broström A. Differences in depression, treatment satisfaction and injection behaviour in adults with type 1 diabetes and different degrees of lipohypertrophy // *J. Clin. Nurs.*— 2017.— Vol. 26.— P. 4583—4596. doi: 10.1111/jocn.13801.
 17. Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S. et al. 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 // *Diabetes Care.*— 2014.— Vol. 37 (8).— P. 2359—2365. doi: 10.2337/dc14-0199.
 18. IDF Diabetes Atlas. 10th Edition.— 2021. <https://idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html?id=171>.
 19. Lawlor K.B., Hornyak M.J. Smart goals: how the application of Smart goals can contribute to achievement of student learning outcomes // *Developments in Business Simulation and Experiential Learning: Proceedings of the Annual ABSELConference.*— 2012.— Vol. 39.— P. 259—267.
 20. Lo Presti D., Ingegnosi C., Strauss K. Skin and subcutaneous thickness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injection // *Pediatr. Diabetes*.— 2012.— Vol. 13 (7).— P. 525—353. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00865.x.
 21. Monnier L., Mas E., Ginot C. et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes // *JAMA.*— 2006.— Vol. 295.— P. 1681—1687. doi: 10.1001/jama.295.14.1681.
 22. Monnier L., Wojtuszczyz A., Colette C., Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes // *Diabetes Technol. Ther.*— 2011.— Vol. 13 (8).— P. 813—818. doi: 10.1089/dia.2011.0049.
 23. Perciun R. Ultrasound assessment of cutaneous/subcutaneous dystrophies in insulin-treated patients. A report on two cases // *Medical Ultrasonography.*— 2012.— Vol. 14 (1).— P. 60—63.
 24. Reddy M., Jugnee N., El Laboudi A. et al. A randomised controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia // *Diabetes Med.*— 2018.— Vol. 35.— P. 483—490.
 25. Service F.J., O'Brien P.C., Rizza R.A. Measurements of glucose control // *Diabetes Care.*— 2007.— Vol. 10.— P. 225—237.
 26. Sherr J.L., Tauschmann M., Battelino T. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes Technologies // *Pediatr. Diabetes*.— 2018.— Vol. 19 (Suppl. 27).— P. 302—325.
 27. Smith M., Clapham L., Strauss K. UK lipohypertrophy interventional study // *Diabetes Res. Clin. Pract.*— 2017.— Vol. 126.— P. 248—253. doi: 10.1016/j.diabres.2017.01.020.

Lipodystrophy in children with type 1 diabetes mellitus and variability of glycemia

S.O. Chumak

SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Objective — to optimize the prevention of complications of type 1 diabetes mellitus (DM 1) by diagnosing and preventing insulin-induced lipodystrophy (LD) and studying the effects of injection technique on glycemic variability.

Materials and methods. The study included 235 patients with DM 1 aged 6–17 years (mean age 13.6 years) who were treated in the Department of Endocrinology of the Institute of Health Protection of Children and Adolescents NAMS of Ukraine. From them there were 125 (53.2 %) boys and 110 (46.8 %) girls. The mean DM 1 duration was 5.5 years (1 to 12 years). Patients were divided into two groups: the first consisted of 183 patients with LD (77.9 %), the second group included 52 children without LD (22.2 %). The groups were comparable in the compensation degree, DM duration and gender ratio. The LD was detected visually, by palpation, as well as according to the ultrasound examination (US) of the subcutaneous adipose tissue (SAT) of 385 insulin injection sites using the developed LD screening map. Blood circulation was investigated in the injured sites of SAT. In patients with LD and without it, the glycemic control parameters were calculated taking into account the coefficient of variability (CV) and time when glucose levels corresponded to the target range (time in range (TIR)). In case of detection of the pathologically altered SAT, a patient was introduced to the injection technique using short needles (4–5 mm) and indicated the places allowed for insulin injection. The clinical examinations and SAT ultrasound examinations were repeated in 6 months.

Results and discussion. After 6 months, the high glycemia variability was revealed in 70 % of patients with LD (CV = 59.5 vs 38.2 %) and lower TIR parameters (TIR = 35.9 vs 55.7 %). TIR values correlated with HbA1c, and variability (CV) levels with the incidence of hypoglycemia and TBR, which was higher in patients with LD. That is 59.3 % of patients with HbA1c to 8.5 % had this figure greater than 50 % ($r = 0.017$, $p < 0.05$). The analysis of ultrasonic data from 385 injection sites revealed LD in 78 % of pediatric patients. The presence of various LD forms, caused by violations of injection technique, has been confirmed.

Conclusions. With the help of ultrasound examinations of insulin injection sites, early diagnosis of the area of the lesion and the form of LD is possible, which additionally motivated 88 % of patients to follow the rules of insulin administration. It has been proven that timely diagnosis, training and implementation of the correct injection technique resulted in the leveling of the diffuse and mixed LD forms in the majority of patients (62 %). The most important risk factors for the development of insulin-induced LD is a violation of injection techniques, namely: insufficient rotation of injection sites, injection of insulin into LD sites, small area of injection site, untimely change and excessive length of needles, namely the use of needles longer than 4–5 mm the number of injections with one needle and the content of the needle in the skin after the injection for more than 10 seconds. Lack of regular training at the School of Diabetes is a determining factor in the formation of low motivation to follow the rules of insulin administration. Thus, training in injection techniques is the basis of lipodystrophy prevention.

Keywords: diabetes mellitus, insulin, injections, subcutaneous tissue, lipodystrophy, ultrasound investigation.