

Клиническое значение липогипертрофий без визуальных и пальпаторных изменений, выявленных с помощью УЗИ подкожной жировой клетчатки

Н.И. Волкова, И.Ю. Давиденко

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Цель. Оценить клиническое значение липогипертрофий (ЛГ) без визуальных и пальпаторных изменений, выявленных с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) подкожной жировой клетчатки в местах инъекций инсулина.

Материалы и методы. В исследование включено 140 пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, получающих инсулин в базис-болюсном режиме. Для верификации ЛГ всем пациентам проведено УЗИ подкожной жировой клетчатки. Затем для оценки клинического значения ЛГ без визуальных и пальпаторных изменений у всех больных после изменения мест введения инсулина проанализированы уровень HbA1c, уровни тощаковой и постпрандиальной гликемии, наличие эпизодов гипогликемий, индекс массы тела (ИМТ) на момент выявления ЛГ (визит 1), спустя 3 мес (визит 2) и 6 мес (визит 3), а также оценено изменение схемы и дозы инсулинотерапии.

Результаты и обсуждение. После прекращения введения инсулина в ЛГ без визуальных и пальпаторных изменений во время каждого визита зафиксировано динамическое снижение показателей углеводного обмена. Так, во время визита 1 глюкоза натощак составляла $9,03 \pm 1,98$ ммоль/л, визита 2 – $7,85 \pm 1,36$ ммоль/л, а к визиту 3 – $7,11 \pm 0,95$ ммоль/л ($p=0,023$). Также при визите 1 уровень постпрандиальной гликемии составлял $10,27 \pm 2,72$ ммоль/л, во время визита 2 – $10,02 \pm 1,78$ ммоль/л, а к визиту 3 – уже $9,34 \pm 1,21$ ммоль/л ($p=0,011$). Кроме того, уровень HbA1c во время визита 1 составлял $9,27 \pm 1,75\%$, к визиту 2 значение изменилось до $8,01 \pm 1,44\%$, а к визиту 3 оно стало $7,43 \pm 1,02\%$ ($p=0,002$). Значительная динамика отмечена при оценке изменения ИМТ. Так, из 28 больных (56%) со снижением ИМТ к визиту 1 у 17 (34%) больных изначальный ИМТ равнялся $33,75 \pm 3,49$ кг/м², а к визиту 3 уменьшился до $30,5 \pm 2,96$ кг/м² ($p=0,018$).

Заключение. ЛГ без визуальных и пальпаторных изменений имеют такое же огромное клиническое значение, как и классические ЛГ, поскольку значительно ухудшают компенсацию углеводного обмена, приводят к возникновению эпизодов гипогликемий и развитию синдрома хронической передозировки инсулина.

Ключевые слова: липогипертрофии; осложнения инсулинотерапии; лечение сахарного диабета; компенсация углеводного обмена.

Для цитирования: Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. Клиническое значение липогипертрофий без визуальных и пальпаторных изменений, выявленных с помощью УЗИ подкожной жировой клетчатки. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (4): 61–66. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000128

Clinical significance of lipohypertrophy without visual and palpable changes detected by ultrasonography of subcutaneous fat

N.I. Volkova, I.Yu. Davidenko

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

Aim. To estimate clinical significance of lipohypertrophy (LH) without visual and palpable changes, detected by ultrasonography of subcutaneous fat.

Materials and methods. This study included 140 diabetic patients who received insulin in basal-bolus regimen. Ultrasonography of subcutaneous fat was performed for LH diagnostics in these diabetic patients. Than clinical significance of LH without visual and palpable changes was estimated. HbA1c level, fasting and postprandial glucose, episodes of hypoglycemia, body mass index (BMI) and scheme of insulinotherapy were evaluated at the moment of LH, after 3 and 6 months in all patients.

Results and discussion. After changing injection sites, good results were demonstrated by measuring glucose and HbA1c level. Thus fasting glucose decreased from 9.03 ± 1.98 mmol/l to 7.11 ± 0.95 mmol/l ($p=0.023$). Postprandial glucose reduced from 10.27 ± 2.72 mmol/l to 9.34 ± 1.21 mmol/l ($p=0.011$). HbA1c level reduced from $9.27 \pm 1.75\%$ to $7.43 \pm 1.02\%$ ($p=0.002$). Also BMI decreased from 33.75 ± 3.49 kg/m² to 30.5 ± 2.96 kg/m² ($p=0.018$).

Conclusion. LH without visual and palpable changes could worsen compensation of glycemic control and leads to hypoglycemia and chronic Somogyi rebound. So, LH without visual and palpable is as important and clinically significant as classic LH.

Keywords: lipohypertrophy; diabetes mellitus; complications of diabetes mellitus; carbohydrate metabolism.

For citation: Volkova N.I., Davidenko I.Yu. Clinical significance of lipohypertrophy without visual and palpable changes detected by ultrasonography of subcutaneous fat. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (4): 62–66. DOI: 10.26442/00403660.2019.04.000128

ЛГ – липогипертрофия

ПЖК – подкожная жировая клетчатка

СД – сахарный диабет

УЗИ – ультразвуковое исследование

HbA1c – гликированный гемоглобин

Введение

Решение проблемы сахарного диабета (СД) до сих пор остается приоритетным вопросом всех национальных си-

стем здравоохранения в любой стране мира. Ее значимость подтверждается высокими показателями распространенности данного заболевания. Так, согласно данным Международной диабетической федерации (IDF), на сегодняшний

день СД страдают более 425 млн человек, а к 2045 г. это значение достигнет 629 млн [1]. Одним из основных и ведущих методов лечения СД, независимо от типа последнего, до сих пор является инсулинотерапия, которая проводится с помощью многократных инъекций в подкожную жировую клетчатку (ПЖК) [2]. Однако частые регулярные инъекции могут приводить к уплотнениям в данных участках ПЖК. Данные патологические изменения получили название «липогипертрофия» [3]. Известно, что липогипертрофия (ЛГ) – это достаточно частый побочный эффект инсулинотерапии, который развивается более чем у 50% пациентов с СД 1-го типа и может возникать в любом возрасте, в любом месте, куда совершается инъекция, при любой длительности инсулинотерапии, а также быть абсолютно любых размеров.

Основной проблемой ЛГ является неконтролируемая абсорбция вводимого инсулина из мест ЛГ, в результате чего достигается компенсации углеводного обмена у больных вызывает огромные трудности [4, 5]. Единственным решением этой проблемы является запрет на введение инсулина в участки ЛГ.

Однако в настоящий момент появилась новая проблема, связанная с диагностикой ЛГ. Еще совсем недавно верификация ЛГ основывалась на обнаружении возвышений, впадин и уплотнений ПЖК при визуальной и пальпаторной оценке типичных зон введения инсулина [6]. Но на сегодняшний день из-за наиболее высокого качества имеющихся современных инсулинов и повышения их концентрации внешние проявления, связанные с возникновением ЛГ, претерпели значительные изменения и часто не видны невооруженным глазом. В 2012 г. для решения данной проблемы нами разработан и внедрен в практику новый метод диагностики ЛГ (патент №2438585 «Способ определения мест инъекций инсулина»), который заключается в проведении ультразвукового исследования (УЗИ) ПЖК мест инъекций инсулина и позволяет верифицировать ЛГ, которые не обнаруживались ни визуально, ни по данным пальпации. Основным критерием патологически измененной ПЖК является наличие округлых аваскулярных образований, без капсулы, различных размеров, гиперэхогенных, гомогенных по своей структуре [7].

С учетом всех изменений, которые произошли с ЛГ, возникает резонный вопрос о клиническом значении новых видоизмененных ЛГ. Происходит ли нарушение абсорбции и скорости утилизации введенного инсулина из данных ЛГ, или патологические изменения в ПЖК крайне незначительны и дальнейшие инъекции в эти места не смогут доставить трудности в достижении компенсации углеводного обмена?

Таким образом, целью нашего исследования стала оценка клинического значения ЛГ без визуальных и пальпаторных изменений, выявленных с помощью УЗИ ПЖК в местах инъекций инсулина.

Материалы и методы

В исследование включено 140 пациентов с СД 1-го (100 человек; 71,4%) и 2-го типов (40 больных; 28,6%), получающих инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, как человеческими, так и аналоговыми инсулинами. При

этом стаж инсулинотерапии составил $8 \pm 1,9$ года. *Критерии включения* пациентов в исследование: возраст 18 лет и старше, верифицированный диагноз «сахарный диабет 1-го или 2-го типа», инсулинотерапия в базис-болюсном режиме [8], подписанное информированное согласие, утвержденное локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России. *Критерии исключения*: другие виды сахароснижающей терапии, помповая инсулинотерапия, беременность, другие виды хронического инъекционного лечения. Исследование длительностью 6 мес проведено в два этапа. Задачей первого этапа являлось подтверждение эффективности метода УЗИ ПЖК в местах инъекций. Во время его реализации пациентам выполнена диагностика ЛГ. Для этого проведено поперечное исследование, согласно результатам которого пациенты распределены следующим образом: группа I – пациенты без патологических изменений ПЖК, группа II – больные с ЛГ, верифицированными по данным УЗИ ПЖК и пальпации, группа III – пациенты с ЛГ, выявленными только по данным УЗИ ПЖК.

Задачей второго этапа стала непосредственно оценка клинического значения ЛГ без визуальных и пальпаторных изменений, верифицированных по данным УЗИ ПЖК. Для этого проведено проспективное когортное исследование длительностью 6 мес на больных группы IV (50 пациентов с СД с ЛГ из группы III, отобранных простым случайным образом с помощью программы для статистической обработки).

В процессе реализации данного этапа всем пациентам группы IV даны рекомендации по изменению мест и техники инъекций, после чего выполнена оценка показателей углеводного обмена, среди которых уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), уровни глюкозы плазмы натощак и через 2 ч после пищевой нагрузки (3–4 хлебные единицы), наличие эпизодов гипогликемии, индекс массы тела (ИМТ) на момент выявления ЛГ (визит 1) и спустя 3 мес (визит 2) и 6 мес (визит 3). Во время тех же визитов оценивали изменение схемы и дозы инсулинотерапии.

Для подтверждения ЛГ всем пациентам проведены осмотр и пальпация ПЖК в местах введения инсулина, а также выполнено УЗИ ПЖК в местах инъекций с использованием линейного датчика частотой 7,5 МГц через стандартный ультразвуковой гель. Оценка показателей углеводного обмена у всех пациентов заключалась в лабораторном определении уровней глюкозы плазмы натощак и через 2 ч после пищевой нагрузки (3–4 хлебные единицы), а также уровня HbA1c.

Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Критерий Манна–Уитни использован при сравнении количественных показателей. При $p < 0,05$ различия признавались статистически значимыми. Для наглядности различий по показателям при наличии одинаковых значений медианы и квартилей, а также статистически значимых различий между ними результаты представлены в виде средних значений \pm стандартные отклонения, поскольку изучаемые показатели различались по характеру рассеивания отдельных значений признака вокруг этих центров (медиан).

Контактная информация:

Давиденко Илья Юрьевич – к.м.н., доц. каф. внутренних болезней №3; тел.: +7(961)318-41-41; e-mail: davidenko.iu@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8690-681X

Сведения об авторах:

Волкова Наталья Ивановна – д.м.н., проф., проректор по научной работе; ORCID: 0000-0003-4874-7835

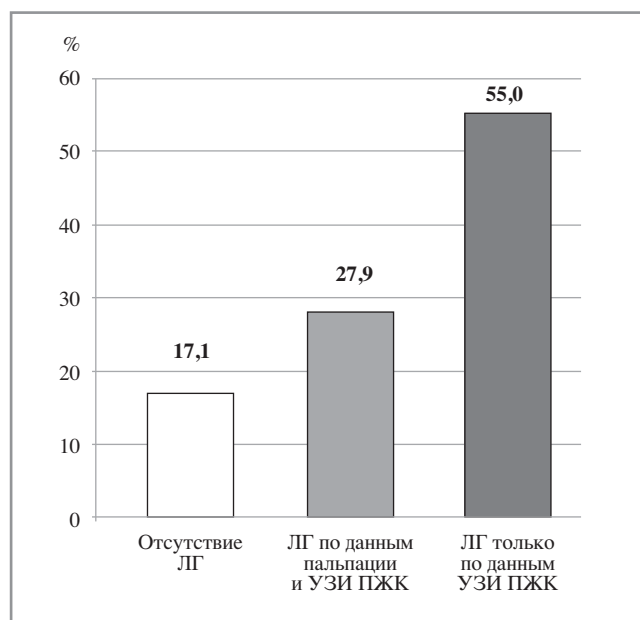


Рис. 1. Выявление ЛГ.

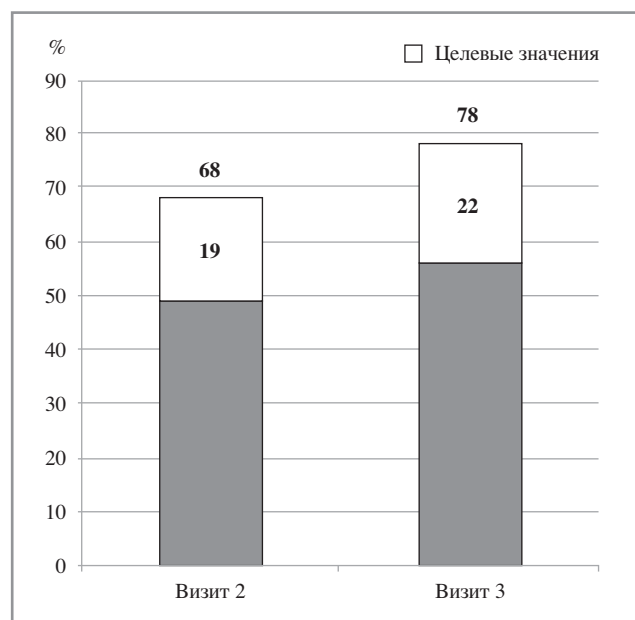


Рис. 2. Снижение гипергликемии натощак.

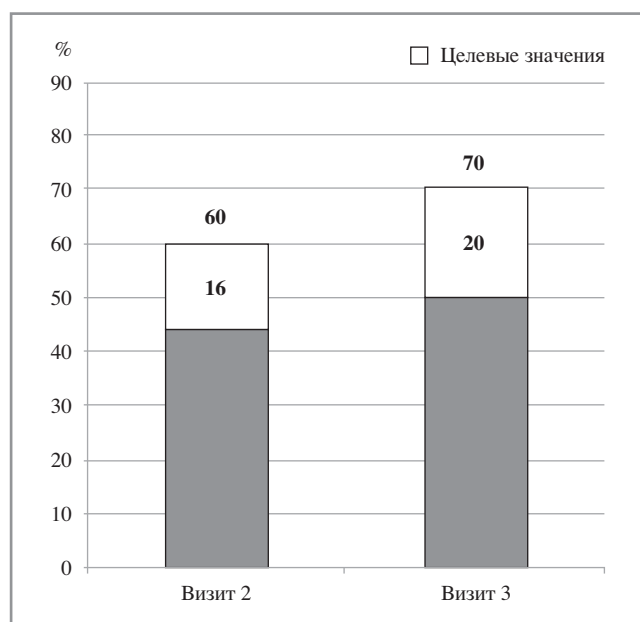


Рис. 3. Снижение постприандиальной гипергликемии.

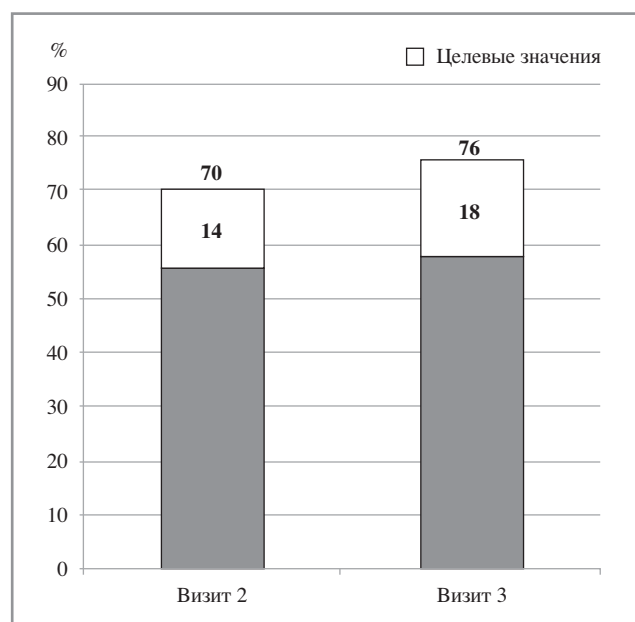


Рис. 4. Снижение уровня HbA1c.

Результаты

Всем пациентам, получающим инсулин, на первом этапе проведены визуальный осмотр и пальпация основных мест введения инсулина. При выявлении уплотнений в данных участках верифицировались ЛГ. В результате по данным пальпации патологически измененная ПЖК выявлена у 39 (27,9%) больных, тогда как у 101 пациента (73,1%) уплотнений в данных местах не обнаружено. Затем всем больным, включая 101 пациента без подтвержденных ЛГ, проведено УЗИ ПЖК в местах введения инсулина. ЛГ выявлены у 116 (82,9%) больных, из них 39 (27,9%) пациентов с пальпаторными изменениями и 77 (55%) – без каких-либо визуальных и пальпаторных изменений, тогда как у 24 (17,1%) больных уплотнений в местах инъекций не обнаружено (рис. 1). Таким образом, после первого этапа

в группу I включены 24 пациента без патологических изменений ПЖК, в группу II – 39 больных с ЛГ, верифицированными по данным УЗИ ПЖК и пальпации, а в группу III – 77 пациентов с ЛГ, выявленными только по результатам УЗИ ПЖК.

Для выполнения второго этапа работы отобраны 50 больных СД из группы III с верифицированными ЛГ только по данным УЗИ ПЖК. Из них сформирована группа IV. Клиническая характеристика пациентов данной группы представлена в табл. 1.

Далее всем пациентам группы IV даны рекомендации по изменению мест инъекций инсулина и указаны участки без патологических изменений ПЖК, а затем выполнена лабораторная оценка показателей углеводного обмена, а именно: проанализированы уровень HbA1c, уровни глюкозы плазмы натощак и через 2 ч после пищевой нагрузки

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов группы IV

Показатель	Группа IV (n=50)
Мужчины, n (%)	19 (38)
Женщины, n (%)	31 (62)
Возраст, годы	45,19±16,34
Стаж СД, годы	13,21±8,07
Стаж инсулинотерапии, годы	10,02±8,79
ИМТ, кг/м ²	26,34±6,07
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	123,54±17,89
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	77,45±8,87
Глюкоза натощак, ммоль/л	9,03±1,58
Постприандиальная глюкоза, ммоль/л	10,27±2,72
HbA1c, %	9,27±1,32

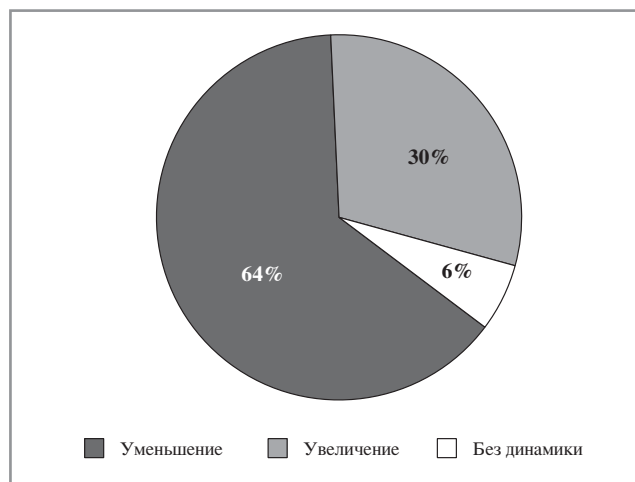
(3–4 хлебные единицы) на момент верификации ЛГ (визит 1), а также спустя 3 мес (визит 2) и 6 мес (визит 3).

Во время каждого визита выявлялось улучшение показателей углеводного обмена. Так, во время визита 1 уровень HbA1c составлял 9,27±1,75%, к визиту 2 стал 8,01±1,44%, а к визиту 3 – 7,43±1,02% ($p<0,05$). В табл. 2 представлены сводные данные изменения показателей углеводного обмена во время визитов 1, 2 и 3.

При оценке уровня гликемии натощак снижение глюкозы крови к визиту 2 отмечено у 34 (68%) больных. В то же время улучшение значений гликемии натощак к визиту 3 выявлено уже у 39 (78%) пациентов. Более того, достижения целевых значений глюкозы натощак спустя 3 мес после изменения мест инъекций инсулина отмечены у 9 (19%) больных, а спустя 6 мес – у 11 (22%) пациентов (рис. 2).

При анализе динамики уровней постприандиальной гликемии также получены схожие результаты. Снижение глюкозы крови к визиту 2 выявлено у 30 (60%) пациентов, а к визиту 3 – у 35 (70%). В то же время целевые значения постприандиальной гликемии достигнуты у 8 (16%) и у 10 (20%) больных спустя 3 и 6 мес, соответственно (рис. 3).

Далее проведен анализ динамики уровня HbA1c. Так, к визиту 2 снижение его уровня выявлено у 35 (70%) пациентов. При этом целевые значения HbA1c достигнуты

**Рис. 5. Динамика суточной дозы вводимого инсулина к визиту 3.**

только у 7 (14%) больных. Снижение уровня HbA1c к визиту 3 наблюдалось уже у 38 (76%) пациентов, тогда как у 9 (18%) больных достигнуты целевые значения HbA1c (рис. 4).

Затем у всех пациентов группы IV оценивались клинические проявления синдрома хронической передозировки, а именно: масса тела пациентов, ИМТ и количество эпизодов гипогликемии на момент выявления ЛГ (визит 1), а также спустя 3 мес (визит 2) и 6 мес (визит 3).

Оказалось, что после исключения инъекций в ЛГ без визуальных и пальпаторных изменений у больных группы IV выявлено уменьшение клинических проявлений синдрома хронической передозировки инсулина. К визиту 2 значение ИМТ от исходного снизилось у 24 (48%) больных. К визиту 3 снижение ИМТ выявлено у 28 (56%) пациентов.

Важно отметить, что из 28 (56%) пациентов со снижением ИМТ к визиту 3 изначальный ИМТ у 17 (34%) больных составлял 33,75±3,49 кг/м², а к визиту 3 он снизился до 30,5±2,96 кг/м². Более того, эпизоды гипогликемии исчезли у 12 (24%) больных из 17 (34%) пациентов с исходным ожирением.

Полученные результаты могут свидетельствовать об устранении синдрома хронической передозировки инсулина у этих 17 (34%) больных. В табл. 3 представлены сводные данные изменения клинических проявлений данного синдрома во время 1–3-го визитов.

Таблица 2. Динамика показателей углеводного обмена во время 1–3-го визитов

Показатель	Визиты			P		
	1	2	3	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
HbA1c, %	9,27±1,75	8,01±1,44	7,43±1,02	0,0012	0,011	0,002
Глюкоза натощак, ммоль/л	9,03±1,98	7,85±1,36	7,11±0,95	0,031	0,042	0,023
Постприандиальная глюкоза, ммоль/л	10,27±2,72	10,02±1,78	9,34±1,21	0,032	0,0007	0,011

Примечание. Здесь и в табл. 3: уровни статистической значимости различий показателей: p₁₋₂ – между визитами 1 и 2; p₂₋₃ – между визитами 2 и 3; p₁₋₃ – между визитами 1 и 3.

Таблица 3. Динамика признаков синдрома хронической передозировки инсулина во время 1–3-го визитов

Показатель	Визиты			P		
	1	2	3	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
ИМТ, кг/м ²	33,75±3,49	31,87±3,13	30,5±2,96	0,041	0,029	0,018
Масса тела, кг	72,44±13,25	71,21±12,13	70,08±11,02	0,008	0,019	0,011

Кроме того, исключение введения инсулина в участки ЛГ без визуальных и пальпаторных изменений может привести к изменению доз вводимого инсулина. В связи с этим нами проанализировано изменение в режиме инсулинотерапии (тип и доза инсулина) на момент выявления ЛГ (визит 1), а также спустя 3 мес (визит 2) и 6 мес (визит 3).

При оценке динамики суточной дозы количество инсулина от исходного уровня к визиту 3 снизилось у 32 (64%) больных, у 3 (6%) пациентов оно не изменилось, а у 15 (30%) больных – увеличилось (рис. 5).

Более того, снижение суточной дозы препарата среди 32 (64%) больных с уменьшением количества инсулина в среднем составило 16,34 ЕД, из них 10,29 ЕД базального и 6,04 ЕД болюсного инсулина.

Обсуждение

В результате проведенной диагностики ЛГ на первом этапе подтверждено, что УЗИ ПЖК в местах инъекций является более эффективным методом, чем классические способы определения ЛГ. Так, у 116 (82,9%) пациентов с СД, получающих инсулинотерапию, по данным УЗИ ПЖК выявлены патологические изменения, в то время как пальпаторно ЛГ верифицированы только у 39 (27,9%) больных. Соответственно, у 77 (55%) пациентов с СД, получающих инсулинотерапию, классические методы диагностики ЛГ не выявили. Полученные результаты соответствуют современным данным об эффективности метода УЗИ ПЖК в выявлении ЛГ и применении его в клинической практике [9–11].

В результате второго этапа исследования после прекращения введения инсулина в патологически измененную ПЖК у больных группы IV с ЛГ без визуальных и пальпаторных изменений отмечена отчетливая положительная динамика всех показателей углеводного обмена. К 6 мес после выявления ЛГ происходило статистически значимое снижение уровня HbA1c и уровней тощаковой и постпрандиальной гликемии. Целевые значения показателей углеводного обмена и вовсе достигнуты у каждого пятого пациента, что

может свидетельствовать о снижении утилизации вводимого инсулина из ЛГ без визуальных и пальпаторных изменений, так же, как это происходит при классических ЛГ.

Более того, согласно полученным данным, после прекращения инъекций в ЛГ без визуальных и пальпаторных изменений у больных группы IV отмечено уменьшение клинических признаков синдрома хронической передозировки инсулина. В частности, у 17 (34%) пациентов с исходным ожирением спустя 6 мес выявлено статистически значимое снижение ИМТ. В то же время у 12 (24%) больных с исходным ожирением исчезли эпизоды гипогликемии. Кроме того, у 64% пациентов после изменения мест инъекций на здоровые участки ПЖК суточная доза в среднем снижалась более чем на 16 ЕД за счет уменьшения введения как базального, так и болюсного инсулина. Таким образом, возникновение эпизодов гипогликемии и развитие синдрома хронической передозировки инсулина у больных с ЛГ без визуальных и пальпаторных изменений также подтверждают гипотезу об ухудшении абсорбции инсулина из патологически измененной ПЖК, поскольку пациенты в данной ситуации вводят себе большие дозы препарата, так же как и при классических ЛГ, пытаясь достичь компенсации углеводного обмена.

Заключение

ЛГ без визуальных и пальпаторных изменений, выявляемые с помощью УЗИ ПЖК, значительно ухудшают компенсацию углеводного обмена и могут приводить к возникновению как синдрома хронической передозировки инсулина, так и эпизодов гипогликемии, а следовательно, обладают таким же важным клиническим значением, как и ЛГ, выявляемые классическими методами диагностики. Таким образом, ранняя диагностика и своевременное исключение введения инсулина в патологически измененную ПЖК позволят улучшить компенсацию углеводного обмена, что, в свою очередь, улучшит и качество, и прогноз жизни пациента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. diabetesatlas.org [Internet]. International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 8th ed. [Updated 2018 Jul 03; cited 2018 Jul 11]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Москва: УП ПРИНТ; 2017. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. Standards of specialized diabetes care [Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom]. 8th ed. Moscow: UP Print; 2017 (In Russ.).]
3. Rowe AH, Garrison OH. Lipodystrophy: atrophy and tumefaction of subcutaneous tissue due to insulin injections. *JAMA*. 1932;99:16-8. doi: 10.1001/jama.1932.02740530018005
4. Johansson U-B, Amsberg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist H-J. Impaired Absorption of Insulin Aspart From Lipohypertrophic Injection Sites. *Diabetes Care*. 2005 Aug;28(8):2025-7. doi: 10.2337/diacare.28.8.2025
5. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;634(25):106-10. doi: 10.2337/diacare.25.3.634
6. Багдасаров А.А., ред. Многоотомное руководство по внутренним болезням. Том VII. Болезни эндокринной системы. Москва: Медгиз, 1966 [Bagdasarov AA, editor. *Mnogotomnoe rukovodstvo po vnutrennim boleznyam* [A multivolume guide to internal diseases]. Vol. VII. Endocrine Diseases. Moscow: Medgiz; 1966 (In Russ.).]
7. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. Липогипертрофии у больных, получающих инсулинотерапию: современное состояние проблемы. *Сахарный диабет*. 2011;14(2):86-9 [Volkova NI, Davidenko IU. Lipohypertrophy in diabetic patients receiving insulin therapy: state of the art. *Sakharnyi diabet*. 2011;14(2):86-9 (In Russ.).]
8. Фрид А.Х., Крейгель Дж., Грасси Дж. и др. Новые международные рекомендации по технике инъекций инсулина. Москва; 2017 [Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. *Novye mezhdunarodnye rekomendatsii po tekhnike in'ektsii insulina* [New insulin Delivery Recommendations]. Moscow; 2017 (In Russ.).]
9. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Котешкова О.М. и др. Техника инъекций и инфузии при лечении сахарного диабета. Москва; 2018 [Mayorov AY, Melnikova OG, Koteschkova OM, et al. *Tekhnika in'ektsiy i infuziy pri lechenii sakharnogo diabeta* [Injections and infusion techniques in diabetes treatment]. Moscow; 2018 (In Russ.).]
10. Климонтов В.В., Лазарев М.М., Махотин А.А., Летагин А.Ю., Анисимова Л.А., Булумбаева Д.М., Королева Е.А., Лыков А.П. Липогипертрофии, индуцированные инсулином: клиническая и ультразвуковая характеристика. *Сахарный диабет*. 2018;21(4):255-63 [Klimontov VV, Lazarev MM, Makhotin AA, Letyagin AY, Anisimova LA, Bulumbaeva DM, Koroleva EA, Lykov AP. Insulin-induced lipohypertrophy: clinical and ultrasound characteristics. *Sakharnyi diabet*. 2018;21(4):255-63 (In Russ.).]
11. Gentile S, Strollo F, Ceriello A, Group A-OITS. Lipodystrophy in Insulin-Treated Subjects and Other Injection-Site Skin Reactions: Are We Sure Everything is Clear? *Diabetes Ther*. 2016;7(3):401-9. doi: 10.1007/s13300-016-0187-6

Поступила 24.10.2018