ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

КОМПЛЕКСНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИПОГИПЕРТРОФИЙ, ИНДУЦИРОВАННЫХ ИНСУЛИНОМ, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Лазарев М.М., Климонтов В.В., Летягин А.Ю.,
Махотин А.А., Булумбаева Д.М., Королева Е.А.

Цель исследования. Оценить эффективность мультипараметрического ультразвукового исследования (УЗИ) участков инсулин-индуцированной липогипертрофии у больных сахарным диабетом (СД), включающего стандартное серошкальное сканирование, компрессионную соноэластографию и объемное исследование кровотока с использованием статического трехмерного сканирования в режиме энергетического допплеровского картирования (ЭДК).

Материалы и методы. Обследовано 124 пациента, получающих инсулин, включая 47 больных с СД 1 типа и 77 пациентов с СД 2 типа. Зоны введения инсулина оценивали пальпаторно и сонографически. УЗИ в серошкальном режиме дополнялось компрессионной соноэластографией в режиме реального времени с расчетом соотношения Strain Ratio и объемным сканированием в режиме ЭДК с расчетом индексов васкуляризации (VI), потока (FI) и перфузии (VFI). В качестве референтных зон для расчетов принимались участки неизмененной подкожной жировой клетчатки, окружающие участок липогипертрофии.

Результаты. При физикальном осмотре и ультрасонографии участки липогипертрофии выявлены у 84 и 107 пациентов соответственно (67,7% и 86,3%). В режиме компрессионной соноэластографии отмечалось повышение жесткости липогипертрофий, (медиана коэффициента Strain Ratio – 1,69). Объемное сканирование с использованием ЭДК продемонстрировало достоверное снижение показателей VI, FI и VFI в зонах липогипертрофии (p=0,0002, p=0,001, p=0,0003 соответственно).

Обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о частом формировании у больных сахарным диабетом (СД) в местах введения инсулина участков липогипертрофии, отличных от окружающих тканей по акустической плотности, имеющих большую жесткость и обедненную васкуляризацию.

Заключение. Мультипараметрическое УЗИ, включающее стандартное серошкальное сканирование, компрессионную соноэластографию и объемное исследование кровотока в режиме ЭДК, позволяет дать объективную количественную характеристику участков липогипертрофии, индуцированной инсулином, у больных СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулин, липогипертрофия, подкожная жировая клетчатка, ультразвуковое исследование, соноэластография.

Контактный автор: Лазарев М.М., e-mail: mmlazarev@mail.ru

Для цитирования: Лазарев М.М., Климонтов В.В., Летягин А.Ю., Махотин А.А., Булумбаева Д.М., Королева Е.А.. Комплексная ультразвуковая диагностика липогипертрофий, индуцированных инсулином, у больных сахарным диабетом. REJR 2019; 9(3):143-154. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-3-143-154.

Статья получена: 11.02.19 **Статья принята: 14.06.19**

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии - филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».
г. Новосибирск, Россия.

COMPLEX ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF INSULIN-INDUCED LIPOHYPERTROPTHY IN PATIENTS WITH DIABETES

Lazarev M.M., Klimontov V.V., Letyagin A.Yu.,
Makhotin A.A., Bulumbaeva D.M., Koroleva E.A.

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.
Novosibirsk, Russia.

Purpose. To evaluate the effectiveness of multimodal ultrasound of insulin-induced lipohypertrophy in diabetic patients, including B-mode, compression sonoelastography and volumetric blood flow analysis using 3D power Doppler ultrasound.

Materials and methods. We examined 124 patients receiving insulin, including 47 participants with type 1 diabetes and 77 patients with type 2 diabetes. The sites of insulin injections were assessed by palpation and ultrasound. The assessment in B-mode was following by real-time compression sonoelastography with estimation of Strain Ratio coefficient and 3D Doppler ultrasound with the calculation of Vascularization Index (VI), Flow Index (FI) and Vascularization Flow index (VFI). The areas of unchanged adipose tissue surrounding the sites of lipohypertrophy were considered as reference areas.

Results. The areas of lipohypertrophy were detected in 84 and 107 patients by palpation and ultrasonography (67.7% and 86.3% respectively). In the mode of compression sonoelastography, there was an increase in rigidity of lipohypertrophy sites (median of Strain Ratio coefficient is 1.69). Significant decrease in VI, FI, and VFI values was revealed by 3D power Doppler ultrasound in the areas of lipohypertrophy (p=0.0002, p=0.001, p=0.0003 respectively).

The obtained results demonstrate the frequent formation of lipohypertrophy areas at the sites of insulin injections in patients with diabetes. The areas of lipohypertrophy differ from the surrounding adipose tissue by density and demonstrate greater rigidity and depleted vascularization.

Conclusion. Multiparameter ultrasound, including B-mode, compression sonoelastography and volumetric examination of blood flow by 3D power Doppler ultrasound, provides objective quantitative characterization of insulin-induced lipohypertrophy in patients with diabetes.

Keywords: diabetes; insulin; lipohypertrophy; subcutaneous adipose tissue; ultrasound; sonoelastography.

Corresponding author: Lazarev M.M., e-mail: mmlazarev@mail.ru

For citation: Lazarev M.M., Klimontov V.V., Letyagin A.Yu., Makhotin A.A., Bulumbaeva D.M., Koroleva E.A. Complex ultrasound diagnostics of insulin-induced lipohypertropthy in patients with diabetes. REJR 2019; 9(3):143-154. DOI:10.21569/2222-7415-2019-9-3-143-154.

.

Received: 11.02.19 Accepted: 14.06.19

Сахарный диабет (СД) – хроническое неинфекционное заболевание, темпы роста распространенности которого приобрели масштаб мировой эпидемии. По оценкам экспертов Международной федерации диабета, общее число больных СД на планете достигло в 2017 году 425 млн. человек [1]. Количество пациентов с СД в Российской Федерации, по данным государственного регистра на 31.12.2017 года, составило 4 498 955 человек (3,06% всего населения). Сохраняется тенденция к увеличению распространенности заболевания, преимущественно за счет СД 2 типа [2].

Важнейшей задачей при лечении сахарного диабета является достижение и постоянное поддержание гликемии в пределах целевых значений. Одним из ведущих методов контроля гликемии является инсулинотерапия, вне зависимости от типа заболевания и длительности лечения. Основное местное осложнение инсулинотерапии – формирование участков липодистрофий подкожной жировой клетчатки в местах инъекций. По разным оценкам, распространенность индуцированных инсулином липодистрофий составляет от 5 до 53% [3 - 7]. Наличие участков липодистрофий изменяет абсорбцию препаратов инсулина из места введения [8] и способствует ухудшению качества контроля гликемии [6, 7, 9, 10]. Инсулиновые липодистрофии могут проявляться в двух формах: атрофической и гипертрофической. Улучшение качества препаратов инсулина и обучение пациентов технике инъекций в значительной степени привели к сокращению распространенности атрофической формы липодистрофий. Вместе с тем, сохраняется достаточно высокая распространенность инсулин-индуцированных липогипертрофий [11].

При физикальном осмотре липогипертрофии проявляются либо опухолеподобным утолщением подкожной жировой клетчатки, либо образованием подкожных «узелков» в местах инъекций. В большинстве случаев подобные изменения имеют бóльшую плотность по сравнению с окружающей тканью. Однако, в ряде

случаев липогипертрофии незаметны при визуальном осмотре и пальпации. Сообщалось, что точность диагностики липогипертрофий может быть повышена с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) [9, 10, 12]. В настоящее время стандартные протоколы ультразвуковой оценки мест введения инсулина у больных СД отсутствуют, не выяснена информативность новых технологических возможностей УЗИ в подобных ситуациях.

Цель исследования.

Оценить эффективность мультипараметрического УЗИ участков инсулин-индуцированной липогипертрофии у больных СД, включающего стандартное серошкальное сканирование, компрессионную соноэластографию и объемное исследование кровотока с использованием статического трехмерного сканирования в режиме энергетического допплеровского картирования (ЭДК).

Материалы и методы.

Пациенты. Обследовано 124 пациента с сахарным диабетом (СД), 42 мужчины и 82 женщины, в том числе 47 пациентов с СД 1 типа и 77 человек с СД 2 типа. Все обследованные получали лечение препаратами инсулина. Длительность инсулинотерапии варьировала от 3-х месяцев до 46 лет (медиана – 10 лет). Всем пациентам выполнено клиническое обследование, включавшее оценку показателей углеводного, липидного обмена, скрининг или мониторинг хронических осложнений СД. Объем обследования соответствовал федеральным клиническим рекомендациям [13]. Клиническая характеристика больных представлена в табл. №1.

Таблица №1. Клиническая характеристика пациентов СД 1 и 2 типа, включенных в исследование.

Показатель	СД 1 типа (n = 47) медиана (мин-макс)	СД 2 типа (n = 77) медиана (мин-макс)
Возраст, годы	39,2 (18 - 69)	62,4 (23 - 83)
ИМТ, кг/м^2	25,6 (19 - 43,7)	34,5 (20,5 - 83)
Длительность СД, годы	16,9 (0,3 - 46)	17,9 (1 - 52)
Длительность инсулинотерапии, годы	16,6 (0,3 - 46)	6 (0,3 - 37)
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	0,73 (0,2 - 1,4)	0,63 (0,1 - 2,2)
HbA1c, %	9,0 (6,3 - 16,5)	9,0 (6,4 - 15,8)

Оценка мест инъекций инсулина проводилась по унифицированному протоколу с помощью пальпации и УЗИ.

Протокол УЗИ мест инъекций инсулина. Разработанный нами протокол сонографии предполагал измерение толщины подкожной жировой клетчатки, определение наличия и размеров участков липогипертрофии, их эхогенности, однородности, а также параметров жесткости и васкуляризации. Исследование подкожной жировой клетчатки начинали с обзорного серошкального сканирования, программу осмотра выбирали для поверхностных структур. Диапазон принимаемых частот устанавливали на режим сканирования с максимальным разрешением (Frequency Resolution), выбирали одиночный фокус, который затем устанавливали на глубину предполагаемого участка липогипертрофии, с учетом длины используемых игл. Для улучшения визуализации и повышения контрастности серошкального изображения активировали режим тканевой гармоники. При необходимости использовали режим колоризации. В случае обнаружения зон патологического изменения подкожной жировой клетчатки производили измерения в двух ортогональных плоскостях, с оценкой трех габаритных размеров.

Для проведения УЗИ подкожной жировой клетчатки в зонах инъекции инсулина специальной подготовки пациентов не требовалось. Исследование проводилось в положении лежа на спине при осмотре передней брюшной стенки и бедер. При исследовании зон предплечий, для большего удобства пациента и исследователя осмотр проводили при положении лежа на боку. Для стандартизации исследования пациента располагали на твердой ровной поверхности. Принципиальным для исследования считали два положения: плоскость сканирования датчика расположена строго перпендикулярно плоскости исследования; плоскость рабочей поверхности датчика ориентирована параллельно плоскости исследования [14].

Ультрасонография выполнена на аппарате

экспертного класса с возможностью автоматического трехмерного сканирования в реальном времени Voluson E8 Expert BT-12 (GE Healthcare, США), с использованием виртуального конвексного сканирования на линейном датчике 11L-D Linear Array Probe 4-10 МГц для исследования поверхностно расположенных органов и структур. Протокол предусматривал применение опций ELASTOGRAPHY ADVANCED 4D, OmniView+VCI, VOLUME CALCULATION II, а также программного обеспечения для полуавтоматического определения контуров структур и расчета их объема в режиме объемной реконструкции VOCAL (Virtual Organ Computer Aided Analysis).

При наличии нескольких участков липогипертрофии для оценки выбирали тот участок, у которого глубина залегания составляла не менее половины минимального размера участка. Следующим этапом после исследования в серошкальном режиме было сканирование в режиме компрессионной соноэластографии – исследование в режиме реального времени (Real Time Elastography) с последующим расчетом коэффициента сравнения Strain Ratio. Размеры окна интереса выбирали с учетом рекомендаций по стандартизированной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, внеорганных образований и при эндосонографии [14]. Диапазон принимаемых частот режима соноэластографии также устанавливали на режим сканирования с максимальным разрешением (Frequency Resolution). При исследовании использовали два активных окна – стандартное серошкальное изображение и изображение в режиме цветокодирования участков различной тканевой плотности (рис. 1). Во время проведения данного этапа в обязательном порядке следили за шкалой синхронизации компрессии датчиком со шкалой допустимых компрессионных движений strain-эластографии. Цветовую шкалу эластографии оценивали при 5-6 ступени качества эластографии (зеленое окрашивание шкалы). При проведении компрессионной соноэластографии ориентировались на участки цветовой карты, кодированные синим цветом (сравнительно более плотные, жесткие участки). При соблюдении вышеуказанных условий проводили полуколичественную оценку коэффициента сравнения участков липогипертрофии Srain Ratio (визуализацию указанных участков контролировали с помощью серошкального изображения), сравнивая участки липогипертрофии с окружающей подкожной жировой клетчаткой. Для этого фиксировали стандартизованные по размеру поля измерения (в виде круга) в проекции участка липогипертрофии и окружающей подкожной жировой клетчатки. Контрольное поле измерения располагали в клетчатке на уровне зоны интереса. При расстоянии между участком липогипертрофии и датчиком менее половины минимального размера зоны интереса контрольные поля измерения располагали дистальнее условной линии разделения.

Завершающим этапом исследования была визуализация в режиме энергетического допплера, с последующим забором информации о кровоснабжении зон интереса с помощью программы объемного сканирования (рис. 2).

На следующем этапе оценивались параметры кровоснабжения в участках липогипертрофии: индекс васкуляризации (VI: Vascularization Index), индекс потока (FI, Flow Index), индекс перфузии (VFI: Vascularization Flow Index). Указанные индексы дают информацию о характеристиках кровоснабжения зоны интереса: индекс VI является отношением числа цветных вокселей к общему числу вокселей и отражает количество сосудов в объеме ткани; индекс FI представляет среднее значение яркости цветных вокселей и отражает интенсивность кровотока; индекс VFI является соотношением средневзвешенного числа цветных вокселей к общему числу вокселей и объединяет информацию о количестве сосудов и величине кровотока. Данное исследование проводили в дуплексном режиме (серошкальный режим + энергетическое допплеровское картирование), после чего активировали программу объемного сканирования. Полученную информацию интерпретировали с помощью программного обеспечения VOCAL II, предустановленного в ультразвуковом сканере Voluson® E8/E8 Expert. После активации данной опции производили ручное оконтуривание зоны интереса (измененный участок подкожной жировой клетчатки), поскольку в большинстве случаев зона липогипертрофии имела сложную неправильную форму, с одновременным наличием полицикличных контуров и ангуляций. Данное обстоятельство исключало возможность полуавтоматического или полностью автоматического (с помощью автоматической сферы) расчета. Плоскость изображения, в которой происходило вращение вокруг фиксированной оси, выбирали таким образом, чтобы получаемая зона оконтуривания имела наименьшее число ангуляций. Главную ось контура располагали таким образом, чтобы она проходила через центр объемного изображения зоны липогипертрофии. В зависимости от сложности геометрии зоны липогипертрофии выбирали шаг поворота плоскости или ступеней вращения. При достаточно простой форме участка шаг поворота составлял 30˚, проводилось 6 трассировок. При сложной форме выбирали шаг поворота 15˚, проводилось 12 трассировок (рис. 3).

После оконтуривания зоны интереса про-

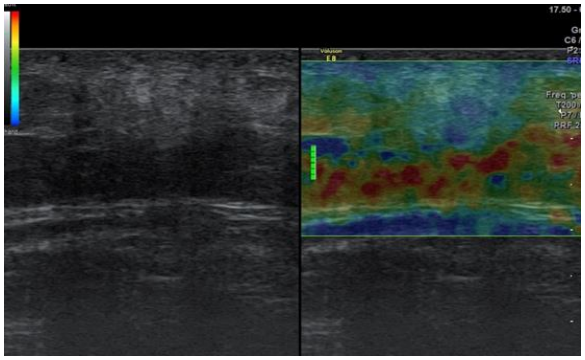

Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. УЗИ.

А - серошкальное сканирование в В-режиме;

Б - компрессионная соноэластография в режиме реального времени. Синим цветом окрашены участки повышенной жесткости. Гетерогенный участок липогипертрофии повышенной жесткости в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки у больного СД.

Fig. 1. Utrasound.

A - gray-scale scanning in B-mode. B - compression real-time sonoelastography. Blue painted areas of increased rigidity. Heterogeneous site of lipohypertrophy with increased rigidity in the subcutaneous adipose tissue of the anterior abdominal wall in a patient with diabetes.

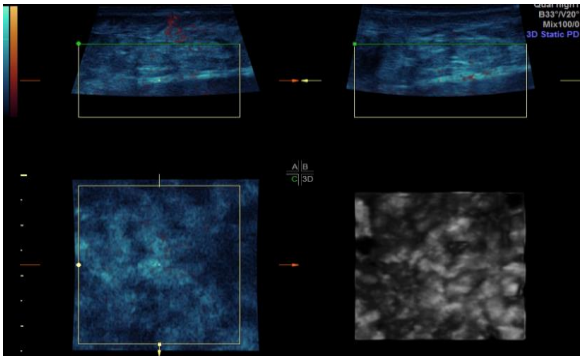

Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. УЗИ.

Статическая 3D-реконструкция участка липогипертрофии. Отображение зоны интереса в трех ортогональных плоскостях, с реконструированным объемным изображением участка липогипертрофии (правый нижний угол).

Fig. 2. Utrasound.

Static 3D-reconstruction of the lipohypertrophy site. Zones of interest in three orthogonal planes, with reconstructed three-dimensional image of the lipohypertrophy area (lower right corner).

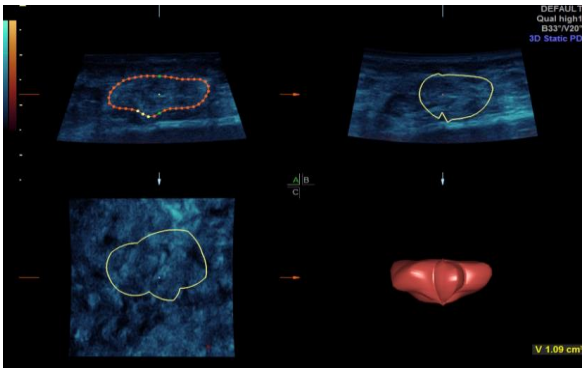

Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. УЗИ.

Активированная программа VOCAL. Произведено определение контура оболочки, в пределах которого будет производиться измерение сосудистых индексов. Контур указанной оболочки соответствует контуру участка липогипертрофии (выполнено ручное оконтуривание).

Fig. 3. Utrasound.

The activated program VOCAL. The definition of the contour of the shell within which the measurement of vascular indices will be made. The contour of the specified shell corresponds to the contour of the lipohypertrophy area (manual contouring is performed).

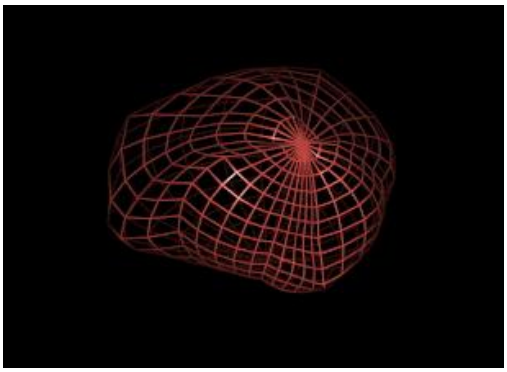

Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. УЗИ.

Реконструированный объемный контур участка липогипертрофии в программе VOCAL. В пределах данного контура производится измерение объемных сосудистых индексов.

Fig. 4. Utrasound.

Reconstructed volumetric contour of the lipohypertrophy site in the VOCAL program. Within this circuit, volumetric vascular indices are measured.

изводили автоматические расчеты индексов потока, васкуляризации и перфузии. Для оценки содержимого применяли программную функцию – определение контура оболочки (геометрии оболочки) Shell OFF (оболочка выключена). В данном случае расчет гистограммы объема производился в пределах очерченного контура, в пределах только зоны поражения (рис. 4).

Для расчета референтных показателей неизмененной подкожной жировой клетчатки использовали программную функцию – автоматическое определение контура оболочки (геометрии оболочки) Shell Outside (внешняя оболочка). В данном случае измерение производилось вне пределов первичного контура (участка липогипертрофии), в зоне, очерченной вокруг указанного контура оболочки (рис. 5) с заданной толщиной (в нашем случае толщина оболочки устанавливалась в пределах 8-10 мм, в зависимости от глубины залегания липогипертрофий).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft, Inc, 2011, США). Данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Межгрупповые различия оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и ANOVA Краскела-Уоллиса. Взаимосвязь между признаками оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как медианы, 25-75 процентили, или наименьшие и наибольшие значения.

Результаты.

Физикальный осмотр и пальпация позволили выявить участки уплотнения подкожной жировой клетчатки у 84 пациентов (67,7%). В большинстве случаев у пациентов имелись 1-2 участка уплотнения, у ряда пациентов (n=16, 12,9%) – от трех до шести участков. Наиболее часто липогипертрофии локализовались в области передней брюшной стенки, реже – на боковой поверхности бедер и плеч, на ягодицах.

При проведении УЗИ зон инъекций инсулина участки липогипертрофии выявлены у 107 пациентов (86,3%). Объем этих участков варьировал 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). Глубина залегания участков липогипертрофии соответствовала длине игл, используемых для введения инсулина.

Изменения в подкожной жировой клетчатке в зонах инъекций инсулина фиксировались с помощью ультрасонографии 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).

При исследовании в В-режиме зоны липогипертрофии характеризовались повышением эхоплотности, имели неровный, в ряде случаев нечеткий контур, неоднородную (в том числе и с наличием гипоэхогенных включений) эхоструктуру. Как правило, образования были неправильной формы, в подавляющем большинстве случаев имели горизонтальную ориентацию. У ряда пациентов указанные изменения носили диффузный характер, затрагивая всю зону введения инсулина. В подобных случаях для проведения мультипараметрического исследования выбирали участок локального повышения эхоплотности, с возможностью измерения трех габаритных размеров в двух ортогональных плоскостях (рис. 6).

При проведении качественной оценки компрессионной эластографии отмечалось окрашивание участков липогипертрофии преимущественно синим цветом с наличием включений зеленых оттенков. Окрашивание синим цветом (сравнительно более плотные, жесткие участки) составляло более половины площади участка липогипертрофии. Расположение зеленых включений, как правило, не имело определенных закономерностей – локализация наблюдалась как центральная, так и по периферии участка. Включений красных оттенков отмечено не было. Во всех случаях зона окрашивания липогипертрофии соответствовала визуализируемому в В-режиме участку (проводилось одновременное сканирование в 2-х режимах). При расчете коэффициента сравнения Strain Ratio во всех случаях отмечалось повышение жесткости участка липогипертрофии в сравнении с окружающей подкожной жировой клетчаткой (рис. 7). Указанный коэффициент варьировал от 1,17 до 4,38, медиана показателя составила 1,69. Параметры показателя у больных СД 1 и 2 типа оказались сходными: 1,66 (1,46; 2,08) и 1,74 (1,59; 1,97) соответственно. Величина коэффициента Strain Ratio оказалась выше у пациентов, у которых длительность терапии инсулином превышала 5 лет, по сравнению

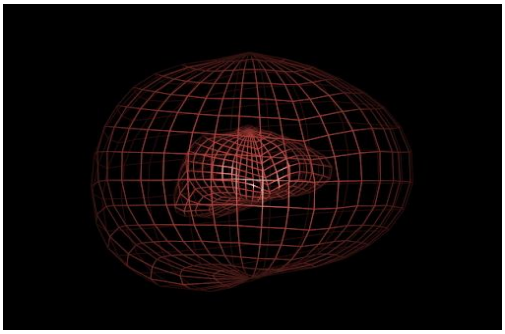

Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. УЗИ.

Автоматически определенный объемный контур оболочки в программе VOCAL. В пределах указанного контура оболочки производится измерение объемных сосудистых индексов (референтная зона измерений).

Fig. 5. Utrasound.

Automatically determined volumetric contour of the shell in the VOCAL program. The estimation of volumetric vascular indices is made within the specified contour (reference measurement zone).

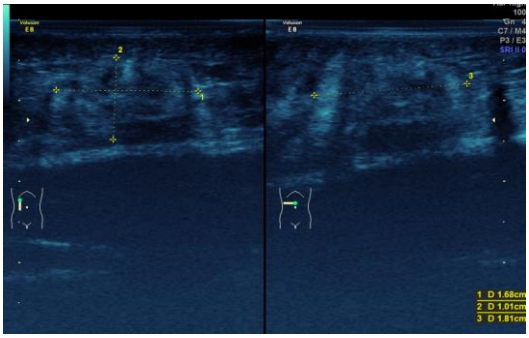

Рис. 6 (Fig. 6)

Рис. 6. УЗИ.

Серошкальное сканирование в В-режиме (колоризация). Гиперэхогенный участок липогипертрофии в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки в зоне инъекций инсулина у больного СД. Измерение в двух ортогональных плоскостях – габаритные размеры.

Fig. 6. Utrasound.

Gray-scale scanning in B-mode (colorization). Hyperechogenic area of lipohypertrophy in the subcutaneous adipose tissue of the anterior abdominal wall in the sites of insulin injections in a patient with diabetes. Measurement in two orthogonal planes, overall dimensions.

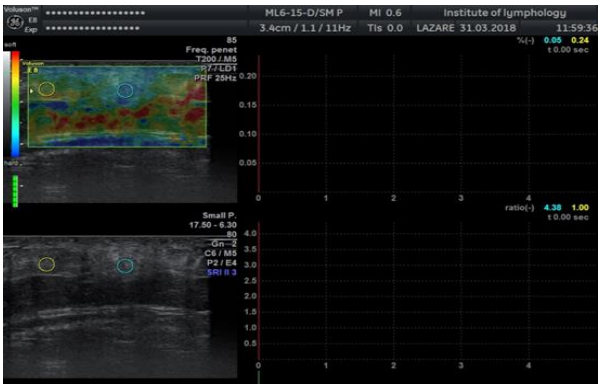

Рис. 7 (Fig. 7)

Рис. 7. УЗИ.

Оценка коэффициента сравнения Srain Ratio участков липогипертрофии. Сравнение жесткости участка липогипертрофии (синий круг) с окружающей подкожной жировой клетчаткой (желтый круг). Контрольное поле измерения на уровне зоны интереса.

Fig. 7. Utrasound.

Evaluation of the Srain Ratio coefficient in the sites of lipohypertrophy. Comparison of the rigidity of the lipohypertrophy site (blue circle) and the surrounding subcutaneous adipose tissue (yellow circle). Control field measurements at the level of interest.

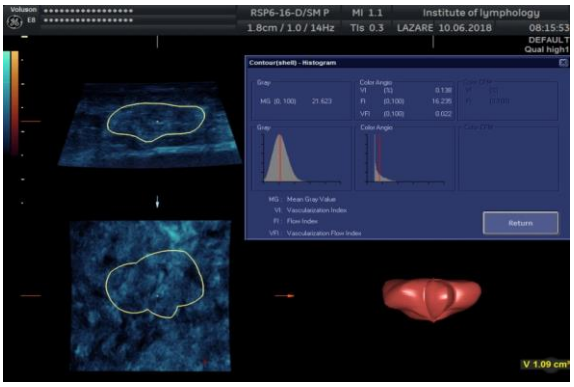

Рис. 8 (Fig. 8)

Рис. 8. УЗИ.

Программа VOCAL. А (Слева) - отображение зоны интереса в двух ортогональных плоскостях. Б (Справа внизу) - реконструированное объемное изображение участка липогипертрофии. Анализ васкуляризации участка липогипертрофии в подкожной жировой клетчатке передней брюшной стенки в зоне инъекций инсулина у больного сахарным диабетом (СД).

Fig. 8. Utrasound.

VOCAL program. A - on the left is the display of the zone of interest in two orthogonal planes. B - lower right, reconstructed volumetric image of lipohypertrophy site.Analysis of vascularization of the site of lipohypertrophy in the subcutaneous adipose tissue of the anterior abdominal wall in the area of insulin injections in a patient with diabetes.

с больными с меньшей длительностью инсулинотерапии: 1,18 (0,82; 1,74) и 1,01 (0,63; 1,46) соответственно, p=0,04.

Объемная 3D-визуализация участков липогипертрофии, совмещенная с использованием режима ЭДК (рис. 8, 9), показала значительное снижение всех параметров кровоснабжения в участках липогипертрофии в сравнении с не измененной подкожной жировой клетчаткой (табл. №2). Медиана индекса VI, позволяющего судить о количестве сосудов в указанном объеме, в зонах липогипертрофии оказалась меньше в 9,8 раза; медиана индекса FI, отражающего скорость кровотока – в 1,2 раза; медиана VFI, отражающего васкуляризацию и интенсивность потока – в 10,9 раза. Пациенты с СД 1 и 2 типа демонстрировали сходные изменения параметров кровоснабжения в зонах липогипертрофии (табл. №3).

Таблица № 2. Значения индексов васкуляризации участков липогипертрофии и референтных участков подкожной жировой клетчатки у больных СД.

Показатель	Участок липогипертрофии	Референтная зона	P
VI	0,143 (0,03; 0,46)	1,398 (0,28; 5,25)	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 (0,03; 0,65)	0,0003

Примечание: данные представлены как медианы (25, 75 процентили).

Таблица № 3. Значения индексов васкуляризации участков липогипертрофии у больных СД 1 и 2 типа.

Показатель	СД 1 типа (n = 47)	СД 2 типа (n = 77)	P
VI	0,138 (0,04; 0,40)	0,221 (0,03; 0,47)	0,844
FI	12,9 (11,4; 15,7)	14,5 (11,7; 16,0)	0,373
VFI	0,018 (0,004; 0,058)	0,036 (0,005; 0,06)	0,747

Примечание: данные представлены как медианы (25, 75 процентили).

При корреляционном анализе не выявлено взаимосвязей между индексами васкуляризации и длительностью инсулинотерапии. Индекс FI продемонстрировал обратную связь с объемом участков липогипертрофии (r=-0,34, p=0,0001). Все индексы васкуляризации показали слабые отрицательные корреляции с соотношением Strain Ratio (VI: r=-0,22, p=0,01; FI: r=-0,28, p=0,002; VFI: r=-0,21, p=0,02).

Обсуждение.

Полученные данные свидетельствуют о большей чувствительности метода ультрасонографии, в сравнении с данными пальпаторного исследования, в верификации участков липогипертрофии в местах введения инсулина у больных сахарным диабетом (СД), что подтверждает ранее полученные данные [15, 16]. Применение метода УЗИ позволяет выявить участки измененной подкожной клетчатки у большинства пациентов с СД, получающих инсулин.

Особенностью разработанного нами протокола УЗИ мест инъекций инсулина является сочетание данных серошкальной визуализации с количественной оценкой параметров васкуляризации и полуколичественной оценкой параметра жесткости участков липогипертрофии.

Применение метода компрессионной эластографии для визуализации участков липогипертрофии основывалось на преимуществах в визуализации и большей информативности при относительно небольших размерах очаговых изменений, когда они не могут быть выявлены при проведении стандартного серошкального исследования. Данные преимущества метода позволяют выявлять образования малых размеров молочной, щитовидной железы, простаты, поверхностно расположенных структур. Соноэластографические исследования обладают более высокой точностью по сравнению со стандартным исследованием в В-режиме при ранней диагностике опухолей [17]. В нашем исследовании при проведении исследования в режиме компрессионной соноэластографии во всех случаях отмечено совпадение эластографических размеров зон интереса (сканирование проводили при одновременной визуализации двух активных окон – серошкального и цветокодированного изображения). Результаты исследования в режиме соноэластографии реального времени с оценкой коэффициента Strain Ratio указывают на патологиче-

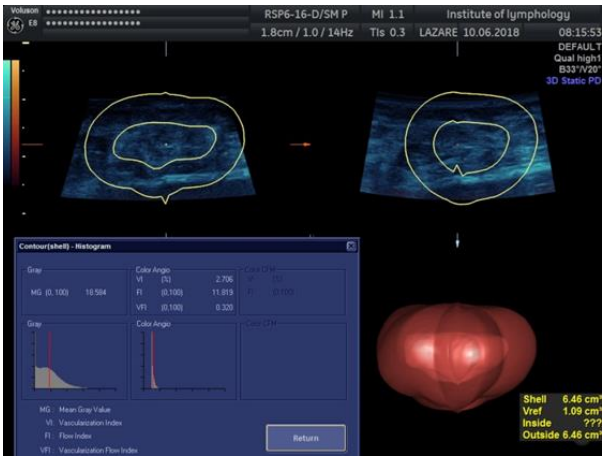

Рис. 9 (Fig. 9)

Рис. 9. УЗИ.

Программа VOCAL. А (Вверху) – отображение зоны интереса в двух ортогональных плоскостях. Б (Справа внизу) – реконструированное объемное изображение контура оболочки (в центре заданный на предыдущем этапе участок липогипертрофии). Анализ васкуляризации референтного участка подкожной жировой клетчатки (вокруг участка липогипертрофии – автоматическое программное определение контура оболочки) передней брюшной стенки.

Fig. 9. Ultrasound.

VOCAL program. A - at the top, the display of the zone of interest in two orthogonal planes. B - at the bottom right, the reconstructed volumetric image of the contour (in the center, the site of lipohypertrophy, specified at the previous step).Analysis of the vascularization of the reference area of the subcutaneous adipose tissue surrounding lipohypertrophy site. Automatic program detection of the shell contour in the anterior abdominal wall.

скую перестройку подкожной жировой клетчатки в зонах введения инсулина, характерную для формирования участков липогипертрофии. При сопоставлении эластографической характеристики липогипертрофии существующим классификациям, можно отметить их соответствие второму эластотипу по классификации E. Ueno и др. [18] и третьему эластотипу по классификации Furukawa и др. [19]. Данные типы характеризуются признаками неоднородности структуры очага с преобладанием эластичного компонента различной жесткости. Так как принципиальное значение имело отличие жесткости участков липогипертрофии и подкожной жировой клетчатки при установленном диагнозе, клиническое значение эластотипов по указанным классификациям мы не учитывали. Расчет коэффициента сравнения Strain Ratio во всех случаях фиксировал повышение жесткости участка липогипертрофии в сравнении с окружающей участок неизмененной подкожной жировой клетчаткой.

Исследование параметров кровоснабжения участков липогипертрофии имеет важное клиническое значение, поскольку снижение васкуляризации этих образований сопряжено с нарушением абсорбции препаратов инсулина из мест введения, необоснованным увеличением доз инсулина, развитием гипогликемии [20]. В нашем исследовании для оценки плотности сосудов и кровотока в участках липогипертрофии впервые применена технология объемной 3D-визуализации, совмещенной с режимом ЭДК. Применение данной технологии основывалось на более высокой чувствительности данного режима сканирования к низким скоростям кровотока и отсутствию зависимости от угла сканирования [21], поскольку прочие количественные методики измерения кровоснабжения ограничены, как правило, единичными, наиболее крупными в регионе интереса, артериями, и зависимы от угла сканирования [22]. Данные особенности имеют решающее значение для точных измерений скоростных показателей. Применение программы компьютеризированного анализа виртуального органа VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) позволяет провести вычисление объема структуры, имеющей сложную форму, каковым и является участок липогипертрофии. Еще одним важным преимуществом данной программы является возможность автоматического программного вычисления аналогичных индексов в референтной подкожной жировой клетчатке, окружающей зону интереса. Нами отмечено значительное снижение значений индексов васкуляризации, потока и перфузии (VI, FI, VFI) в зонах липогипертрофии в сравнении с участками окружающей липогипертрофии подкожной жировой клетчатки. Данное изменение сосудистых индексов при объемном сканировании, совмещенном с режимом ЭДК, характеризует степень обеднения сосудистой сети и нарушения кровотока в участках липогипертрофии.

Необходимо отметить, что примененные нами методики ультрасонографического исследования: стандартное сканирование в В-режиме, соноэластография и объемная 3D-визуализация, совмещенная с режимом ЭДК, не являются конкурентными. Соноэластография и исследование объемного кровотока позволяют разноплановo детализировать выявленные при стандартном сканировании в В-режиме локальные изменения подкожной жировой клетчатки. Исследование в В-режиме является в достаточной степени субъективным и по сути качественным, и позволяет только визуализировать липогипертрофию, оценить контуры, эхогенность, однородность. Методики же соноэла-

стографии и оценки индексов васкуляризации позволяют оценить степень выраженности выявленных изменений в количественных и полуколичественных критериях. Возможность независимой от оператора оценки выраженности патологических изменений подкожной жировой клетчатки, создает условия для объективной оценки состояния зон инъекций и определения возможности дальнейшего использования скомпрометированных участков.

Наши данные впервые показывают, что чувствительность УЗИ в верификации участков липогипертрофии в наибольшей мере превышает чувствительность пальпации у больных с небольшой длительностью лечения инсулином (до 5 лет). В этой группе значения коэффициента Strain Ratio оказались меньшими, чем у пациентов с большей длительностью инсулинотерапии. Можно предполагать, что меньшая жесткость участков липогипертрофии у пациентов с небольшой давностью лечения инсулином объясняет то, что эти участки чаще пропускаются при пальпации. Вместе с тем, нами не обнаружено связи длительности инсулинотерапии с объемом участков липогипертрофии и параметрами их васкуляризации. Вероятно, это объясняется тем, что формирование зон липогипертрофии в местах инъекций инсулина определяется не только длительностью инсулинотерапии, но и индивидуальными реакциями на компоненты инсулина, а также техникой введения препаратов – частотой смены инъекционных игл, ротацией мест инъекций и др.

В целом, полученные данные свидетельствуют о целесообразности тщательной оценки мест инъекций инсулина, в том числе с помощью УЗИ, у больных СД. Очевидна также необходимость внедрения программ по обучению технике инъекций для пациентов с СД, получающих инсулин.

Заключение.

Мультипараметрическое УЗИ подкожной жировой клетчатки в местах введения инсулина, включающее исследование в серошкальном режиме, компрессионную соноэластографию в режиме реального времени с расчетом соотношения Strain Ratio, и объемное сканирование в режиме ЭДК, позволяет визуализировать участки липогипертрофии, отличные от окружающих тканей по акустической плотности, имеющие большую жесткость и обедненную микроциркуляцию. Важным преимуществом технологии соноэластографии с полуколичественной оценкой коэффициента сравнения, технологии объемного исследования кровотока с количественным измерением сосудистых индексов является их аппаратное вычисление, что уменьшает значение субъективного суждения и снижает оператор-зависимость метода. Данные особенности предоставляют возможность динамического контроля состояния зон липогипертрофии, с целью принятия решения о возможности возобновления введения инсулина в ранее скомпрометированные области подкожной жировой клетчатки.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Работа выполнена в рамках государственного задания Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Список литературы:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет 2018; 21 (3): 144-159.

2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition, 2017. Available at: http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html

3. Мельникова О.Г., Майоров А.Ю. Техника инъекций: результаты анкетирования больных сахарным диабетом в России. Новые международные рекомендации по технике инъекций. Сахарный диабет 2010; 13 (3): 38-44. doi: 10.14341/2071-0351-5486.

4. De Coninck C., Frid A., Gaspar R., Hicks D., Hirsch L., Kreugel G., et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. J Diabetes. 2010; 2 (3): 168-179. doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00077.x.

5. Al Ajlouni M., Abujbara M., Batieha A., Ajlouni K. Prevalence of lipohypertrophy and associated risk factors in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. Int J Endocrinol Metab. 2015; 13 (2): e20776. doi: 10.5812/ijem.20776.

6. Al Hayek A.A., Robert A.A., Braham R.B., Al Dawish M.A. Frequency of Lipohypertrophy and Associated Risk Factors in Young Patients with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. Diabetes Ther. 2016; 7 (2): 259-267. doi: 10.1007/s13300-016-0161-3.

7. Ji L., Sun Z., Li Q., Qin G., Wei Z., Liu J., Chandran A.B., Hirsch L.J. Lipohypertrophy in China: Prevalence, Risk Factors, Insulin Consumption, and Clinical Impact. Diabetes Technol Ther. 2017; 19 (1): 61-67. doi: 10.1089/dia.2016.0334.

8. Famulla S., Hövelmann U., Fischer A., Coester H.V., Hermanski L., Kaltheuner M. et al. Insulin Injection Into Lipohypertrophic Tissue: Blunted and More Variable Insulin Absorption and Action and Impaired Postprandial Glucose Control. Diabetes Care. 2016; 39 (9): 1486-1492. doi: 10.2337/dc16-0610.

9. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю. Липогипертрофии у боль-

ных, получающих инсулинотерапию: современное состояние проблемы. Сахарный диабет 2011; 14 (2): 86-89. doi: 10.14341/2072-0351-5642.
10. Bertuzzi F., Meneghini E., Bruschi E., Luzi L., Nichelatti M., Epis O. Ultrasound characterization of insulin induced lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus. J Endocrinol Invest. 2017; 40 (10): 1107-1113. doi: 10.1007/s40618-017-0675-1.
11. Gentile S., Strollo F., Ceriello A.; AMD-OSDI Injection Technique Study Group. Lipodystrophy in Insulin-Treated Subjects and Other Injection-Site Skin Reactions: Are We Sure Everything is Clear? Diabetes Ther. 2016; 7 (3): 401-409. doi: 10.1007/s13300-016-0187-6.
12. Perciun R., Mihu M. The Subcutis Ultrasound Map of Type 1 Diabetic Children Improves the Diagnosis of Local Dystrophies and Insulin Injection Technique. Pediatrics Research International Journal. 2014 (2014): 402780: 1-11. doi: 10.5171/2014.402780.
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова, 8-й выпуск. Сахарный диабет 2017; 20 (1S): 1-121. doi: 10.14341/DM20171S8.
14. Борсуков А.В., Амосов В.И., Бусько Е.А., Баранник Е.А., Васильева Ю. Н., Данзанова Т.Ю., и др. Рекомендации 2016 – 2017 по стандартизированной методике компрессионной эластографии молочной железы, щитовидной железы, регионарных лимфатических узлов, внеорганных образований и при эндосонографии. Смоленск: ПНИЛ СГМУ, 2017.
15. Климонтов В.В., Лазарев М.М., Махотин А.А., Летягин А.Ю., Анисимова Л.А., Булумбаева Д.М. и др. Липогипертрофии, индуцированные инсулином: клиническая и ультразвуковая характеристика. Сахарный диабет 2018; 21 (4): 255-263. doi: 10.14341/DM9549.
16. Kapeluto J.E., Paty B.W., Chang S.D., Meneilly G.S. Ultrasound detection of insulin-induced lipohypertrophy in Type 1 and Type 2 diabetes. Diabet Med. 2018; 35 (10): 1383-1390. doi: 10.1111/dme.13764.
17. Осипов Л.В. Технологии эластографии в ультразвуковой диагностике (обзор). Медицинский алфавит. Диагностическая радиология и онкотерапия 2013; 3–4: 5–21.
18. Ueno E., Itoh A., Tohno E., Kamma H., Takahashi H., Shiina T., Yamakawa M., Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology 2006; 239 (2): 341–350. doi: 10.1148/radiol.2391041676.
19. Furukawa M.K., Kubota A., Hanamura H., Furukawa M. Clinical application of real_time tissue elastography to head and neck cancer evaluation of cervical lymph node metastasis with real_time tissue elastography. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 2007; 110 (7): 503–505. doi: 10.3950/jibiinkoka.110.503.
20. Gentile S, Strollo F2, Guarino G3; Diabetologists; Nurses. Why are so huge differences reported in the occurrence rate of skin lipohypertrophy? Does it depend on method defects or on lack of interest? Diabetes Metab Syndr. 2019; 13 (1): 682-686. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.042.
21. Rubin J.M., Bude R.O., Carson P.L., Bree R.L., Adler R.S. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequencybased color Doppler US. Radiology 1994; 190 (3): 853-856. doi: 10.1148/radiology.190.3.8115639.
22. Vieli A. Ultrasonic Doppler and duplex systems: possibilities and limitations. Urol Int 1990; 45 (4): 251-257. doi: 10.1159/000281717.

References:

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, incidence, mortality, carbohydrate metabolism parameters and structure of sugar-lowering therapy according to the Federal Register of Diabetes Mellitus, status 2017 Diabetes mellitus 2018; 21 (3): 144-159 (in Russian).
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition, 2017. Available at: http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html
3. Melnikova OG, Mayorov A.Yu. Injection technique: results of a survey of patients with diabetes in Russia. New international guidelines for injection technology. Diabetes mellitus 2010; 13 (3): 38-44. doi: 10.14341 / 2071-0351-5486 (in Russian).
4. De Coninck C., Frid A., Gaspar R., Hicks D., Hirsch L., Kreugel G., et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. J Diabetes. 2010; 2 (3): 168-179. doi: 10.1111/j.1753-0407.2010.00077.x.
5. Al Ajlouni M., Abujbara M., Batieha A., Ajlouni K. Prevalence of lipohypertrophy and associated risk factors in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. Int J Endocrinol Metab. 2015; 13 (2): e20776. doi: 10.5812/ijem.20776.
6. Al Hayek A.A., Robert A.A., Braham R.B., Al Dawish M.A. Frequency of Lipohypertrophy and Associated Risk Factors in Young Patients with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. Diabetes Ther. 2016; 7 (2): 259-267. doi: 10.1007/s13300-016-0161-3.
7. Ji L., Sun Z., Li Q., Qin G., Wei Z., Liu J., Chandran A.B., Hirsch L.J. Lipohypertrophy in China: Prevalence, Risk Factors, Insulin Consumption, and Clinical Impact. Diabetes Technol Ther. 2017; 19 (1): 61-67. doi: 10.1089/dia.2016.0334.
8. Famulla S., Hövelmann U., Fischer A., Coester H.V., Hermanski L., Kaltheuner M. et al. Insulin Injection Into Lipohypertrophic Tissue: Blunted and More Variable Insulin Absorption and Action and Impaired Postprandial Glucose Control. Diabetes Care. 2016; 39 (9): 1486-1492. doi: 10.2337/dc16-0610.
9. Volkova N.I., Davidenko I.Yu. Lipohypertrophy in patients receiving insulin therapy: current status of the problem. Diabetes mellitus 2011; 14 (2): 86-89. doi: 10.14341 / 2072-0351-5642 (in Russian).
10. Bertuzzi F., Meneghini E., Bruschi E., Luzi L., Nichelatti M., Epis O. Ultrasound characterization of insulin induced lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus. J Endocrinol Invest. 2017; 40 (10): 1107-1113. doi: 10.1007/s40618-017-0675-1.
11. Gentile S., Strollo F., Ceriello A.; AMD-OSDI Injection Technique Study Group. Lipodystrophy in Insulin-Treated Subjects and Other Injection-Site Skin Reactions: Are We Sure Everything is Clear? Diabetes Ther. 2016; 7 (3): 401-409. doi: 10.1007/s13300-016-0187-6.
12. Perciun R., Mihu M. The Subcutis Ultrasound Map of Type 1 Diabetic Children Improves the Diagnosis of Local Dystrophies and Insulin Injection Technique. Pediatrics Research International Journal. 2014 (2014): 402780: 1-11. doi: 10.5171/2014.402780.
13. Algorithms for specialized medical care for patients with

diabetes. Ed. I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova, 8th edition. Diabetes mellitus 2017; 20 (1S): 1-121. doi: 10.14341 / DM20171S8 (in Russian).

14. Borsukov A.V., Amosov V.I., Busko E.A., Barannik E.A., Vasilyeva Yu. N., Danzanova T.Yu., et al. Recommendations 2016 - 2017 on the standardized method of compression elastography breast, thyroid gland, regional lymph nodes, extraorgan formations and with endosonography. Smolensk: PNIL SSMU, 2017 (in Russian).

15. Klimontov V.V., Lazarev M.M., Makhotin A.A., Letyagin A.Yu., Anisimova L.A., Bulumbaeva D.M. et al. Insulin-induced lipohypertrophy: clinical and ultrasound characterization. Diabetes mellitus 2018; 21 (4): 255-263. doi: 10.14341 / DM9549 (in Russian).

16. Kapeluto J.E., Paty B.W., Chang S.D., Meneilly G.S. Ultrasound detection of insulin-induced lipohypertrophy in Type 1 and Type 2 diabetes. Diabet Med. 2018; 35 (10): 1383-1390. doi: 10.1111/dme.13764.

17. Osipov L.V. Elastography technologies in ultrasound diagnostics (review). Medical alphabet. Diagnostic radiology and oncotherapy 2013; 3-4: 5-21 (in Russian).

18. Ueno E., Itoh A., Tohno E., Kamma H., Takahashi H., Shiina T., Yamakawa M., Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology 2006; 239 (2): 341–350. doi: 10.1148/radiol.2391041676.

19. Furukawa M.K., Kubota A., Hanamura H., Furukawa M. Clinical application of real_time tissue elastography to head and neck cancer evaluation of cervical lymph node metastasis with real_time tissue elastography. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 2007; 110 (7): 503–505. doi: 10.3950/jibiinkoka.110.503.

20. Gentile S, Strollo F2, Guarino G3; Diabetologists; Nurses. Why are so huge differences reported in the occurrence rate of skin lipohypertrophy? Does it depend on method defects or on lack of interest? Diabetes Metab Syndr. 2019; 13 (1): 682-686. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.042.

21. Rubin J.M., Bude R.O., Carson P.L., Bree R.L., Adler R.S. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequencybased color Doppler US. Radiology 1994; 190 (3): 853-856. doi: 10.1148/radiology.190.3.8115639.

22. Vieli A. Ultrasonic Doppler and duplex systems: possibilities and limitations. Urol Int 1990; 45 (4): 251-257. doi: 10.1159/000281717.

.