

А.В. Витебская, Дж.Р. Амшинская, О.В. Грабовская

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Дерматологические осложнения инсулинотерапии у детей с сахарным диабетом 1-го типа: одномоментное исследование

Контактная информация:

Витебская Алиса Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19, тел.: +7 (499) 248-44-33, e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Статья поступила: 12.05.2019 г., принята к печати: 26.02.2020 г.

Обоснование. Дерматологические осложнения инсулинотерапии у детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) являются причиной низкой приверженности пациентов к лечению, снижают эффективность инсулинотерапии с использованием шприц-ручек и инсулиновых помп и ограничивают применение современных высокотехнологичных методов мониторинга гликемии. **Цель исследования** — изучить структуру и факторы риска дерматологических осложнений инсулинотерапии у детей с СД1. **Методы.** Опрашивали детей в возрасте 1–17 лет с СД1 и их родителей с использованием анкеты, содержащей 28 вопросов об отмечавшихся в прошлом изменениях кожи, ассоциированных с инсулинотерапией или мониторингом гликемии, о технике инъекций. Изменения кожи (местные аллергические и/или воспалительные реакции) и подкожно-жировой клетчатки (гипо- и гипертрофии) в местах инъекций и установки инфузионных наборов, катетера/сенсора оценивали при осмотре пациентов. Анализировали структуру дерматологических осложнений инсулинотерапии и их связь с соблюдением техники инъекций, установки инфузионных наборов помпы и мониторинга гликемии. **Результаты.** В исследование включили 50 пациентов, медиана возраста 12 (10; 14) лет, длительность анамнеза СД1 составила 4 (3; 7) года. Инъекции инсулина с помощью шприц-ручек проводили 32 пациента, остальные — помповую инсулинотерапию. Непрерывный мониторинг гликемии сенсором-помпой проводили 5 пациентов, флеш-мониторинг — 17. Об аллергических реакциях (по типу крапивницы) на инсулин сообщили 4 (8%) пациента. Признаки аллергического контактного дерматита в месте прилегания катетера/сенсора выявлены у 5/18 (28%) пациентов на помповой инсулинотерапии (у всех не ротированы места установки инфузионных систем) и у 10/22 (45%) пациентов, проводивших мониторинг гликемии (у 3, использующих непрерывный мониторинг гликемии, у 7 — флеш-мониторинг). Липоатрофия выявлена у 1 пациента (на помповой инсулинотерапии), липогипертрофии — у 22, из них у 20/32 (63%) при использовании шприц-ручек, у 2/18 (11%) — на помповой инсулинотерапии. Липогипертрофии чаще выявляли при самостоятельных инъекциях шприц-ручками (во всех случаях у пациентов, не ротирующих места введения инсулина, а также при замене игл реже 1 раза/сут). **Заключение.** Риск дерматологических осложнений у детей с СД1 выше при несоблюдении техники инъекций и установке инфузионных наборов.

Ключевые слова: дети, подростки, сахарный диабет 1-го типа, дерматологические осложнения, аллергический контактный дерматит, липоатрофия, липогипертрофия, шприц-ручки, помповая инсулинотерапия, непрерывный мониторинг гликемии, флеш-мониторинг гликемии, факторы риска.

(Для цитирования: Витебская А.В., Амшинская Дж. Р., Грабовская О.В. Дерматологические осложнения инсулинотерапии у детей с сахарным диабетом 1-го типа: одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (1): 26–34. doi: 10.15690/vsp.v19i1.2082)

ОБОСНОВАНИЕ

По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation), в 2017 г. число детей с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в мире превысило 1,1 млн человек [1]. Среди детей в возрасте до 15 лет в мире ежегодно фиксируется более 96 тыс. новых случаев СД1 [1]. В Российской Федерации в 2017 г. было зарегистрировано 3600 случаев впервые выявленного СД1 [2].

Применяемые в последние десятилетия схемы инсулинотерапии, высококачественные препараты инсулина, методы самоконтроля гликемии значительно увеличили продолжительность и улучшили качество жизни

пациентов с СД1 [3]. Однако около половины пациентов, использующих инсулиновые шприцы, шприц-ручки и помповую инсулинотерапию, сталкиваются с местными и генерализованными изменениями кожи и подкожно-жировой клетчатки [4]. Данные осложнения являются причиной низкой приверженности пациентов к лечению, снижают эффективность инсулинотерапии с использованием шприц-ручек и инсулиновых помп, ограничивают применение современных высокотехнологичных методов мониторинга гликемии [4, 5]. В связи с этим были разработаны рекомендации по технике инъекций инсулина с помощью шприц-ручек и установке инфузионной системы при помповой инсулинотерапии

[5–7]. Однако современные рекомендации по технике инъекций базируются преимущественно на результатах исследований с участием взрослых пациентов [6, 7].

Исследования дерматологических осложнений инсулинотерапии у детей немногочисленны. Вследствие инсулинотерапии, проводимой с помощью шприц-ручек с использованием современных аналогов инсулина, могут развиваться липогипертрофии, влияющие на эффективность проводимой инсулинотерапии. В настоящее время хорошо изучена связь осложнений с длиной используемых игл и частотой их повторного использования [8, 9]. В последние годы в нескольких работах изучалась связь развития липогипертрофий и других изменений кожи при проведении помповой инсулинотерапии с соблюдением рекомендаций по установке инфузионных систем [4, 10, 11]. Дерматологические осложнения у детей при использовании инсулиновой помпы и их связь с частотой замены инфузионного набора изучались и в ряде отечественных исследований [12, 13]. Вместе с тем дерматологические осложнения, ассоциированные с введением современных аналогов инсулина с помощью шприц-ручек, отсутствуют, их связь с соблюдением рекомендаций по технике инъекций и установке инфузионных систем не изучалась. Также отсутствуют сведения по дерматологическим осложнениям, обусловленным применением систем для мониторинга гликемии.

Цель исследования — изучить структуру и факторы риска дерматологических осложнений инсулинотерапии у детей с СД1.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

С декабря 2017 по июль 2018 г. опрашивали пациентов, госпитализированных в детское эндокринологическое отделение Университетской детской клинической больницы (Москва).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте 1–17 лет с СД1, получающие инъекции инсулина;
- дети, способные ответить на вопросы анкетирования самостоятельно или с помощью родителей;
- подписание родителями информированного добровольного согласия на участие детей в исследовании.

Критерии не включения отсутствовали.

Целевые показатели исследования

Анализировали структуру дерматологических осложнений инсулинотерапии и их связь с соблюдением техники инъекций, установки инфузионных наборов помпы и мониторинга гликемии.

Методы измерения целевых показателей

Соблюдение техники инъекций и установки инфузионных наборов помпы определяли путем опроса детей или одного из родителей ребенка после осмотра дерматологом. Участники опроса — дети и их родители — отвечали на вопросы анкеты совместно после предварительных инструкций врача-исследователя. Продолжительность опроса не регламентировалась. Анкета содержала 28 вопросов, в том числе по отмечавшимся в прошлом аллергическим и воспалительным реакциям кожи, ассо-

Alisa V. Vitebskaya, Jessika R. Amshinskaya, Olga V. Grabovskaya

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Dermatological Complications of Insulin Therapy in Children with Type 1 Diabetes: Cross-Sectional Study

Background. Dermatological complications of insulin therapy in children with type 1 diabetes (T1D) cause low patient retention to treatment, reduce insulin therapy (with injection pens and pumps) efficiency, limit the use of modern high-tech methods of glycemia monitoring. **Objective.** Our aim was to study the structure and risk factors of dermatological complications of insulin therapy in children with T1D. **Methods.** Children aged from 1 to 17 with T1D and their parents were interviewed using the questionnaire containing 28 questions about skin changes associated with insulin therapy or glycemia monitoring in the past and about injection techniques. Skin (local allergic and/or inflammation reactions) and subcutaneous fat (hypotrophy and hypertrophy) changes at injection, infusion set, catheter and sensor sites were estimated via patient examination. The structure of dermatological complications of insulin therapy and their correlation with injection technique, infusion pump sets installation and glycemia monitoring were analyzed. **Results.** The study has included 50 patients with median age of 12 years (10; 14), T1D duration of 4 years (3; 7). 32 patients have performed insulin injections via injection pens, others have used insulin pump therapy. Continuous glycemia monitoring via sensor-augmented pump was performed in 5 patients, flash glycemia monitoring — in 17 patients. Allergic reactions (urticarial-type) to insulin were reported in 4 (8%) cases. Signs of allergic contact dermatitis at the catheter/sensor site were revealed in 5/18 (28%) patients on insulin pump therapy (no rotation of infusion systems installation sites) and 10/22 (45%) patients on glycemia monitoring (3 with continuous glycemia monitoring, 7 with flash glycemia monitoring). Lipoatrophy was revealed in 1 patient (on insulin pump therapy), lipohypertrophy was revealed in 22 patients: 20/32 (63%) were using injection pens and 2/18 (11%) — insulin pump therapy. Lipohypertrophy was revealed more often on self-administration via injection pens (in all cases patients did not change the insulin injection site, the needle was replaced less than 1 time per day). **Conclusion.** Risk of dermatological complications in children with T1D is higher when the injection technique or infusion set installation is inappropriate.

Key words: children, teenagers, type 1 diabetes, dermatological complications, allergic contact dermatitis, lipoatrophy, lipohypertrophy, injection pen, insulin pump therapy, continuous glycemia monitoring, flash glycemia monitoring, risk factors.

(For citation: Vitebskaya Alisa V., Amshinskaya Jessika R., Grabovskaya Olga V. Dermatological Complications of Insulin Therapy in Children with Type 1 Diabetes: Cross-Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (1): 26–34. doi: 10.15690/vsp.v19i1.2082)

цированным с инсулинотерапией или мониторингом гликемии, технике инъекций (самостоятельность выполнения манипуляций, использование и частота ротации мест введения инсулина, частота замены игл при использовании шприц-ручек и инфузионных наборов при помповой инсулинотерапии), режиме инсулинотерапии (множественные инъекции инсулина с помощью шприц-ручек или непрерывное подкожное введение инсулина с помощью инсулиновой помпы). Отдельно учитывали использование пациентами непрерывного мониторинга гликемии и флеш-мониторинга (Приложение).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics for Windows, версия 15.0 (SPSS Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Для предполагаемых факторов риска развития дерматологических осложнений рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась. Соответствие выполненного исследования этическим принципам было подтверждено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (протокол № 16-19 от 04.12.2019 г.)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки исследования

В период исследования вопросник получили все дети с СД1 (или их родители), соответствовавшие критериям

включения ($n = 80$); вернули заполненными — 64, из них 14 анкет были заполнены неполностью (невозможно было оценить структуру дерматологических осложнений и технику инъекций). Результаты опроса и обследования 50 пациентов (27 женского пола) были включены в исследование.

Возраст пациентов варьировал в диапазоне от 1 года до 17 лет, медиана 12 (10; 14) лет, длительность анамнеза СД1 — от 1 мес до 13 лет, медиана 4 (3; 7) года. На момент госпитализации инсулин с помощью шприц-ручек вводили 32 (64%) ребенка из 50, остальные дети были на помповой инсулинотерапии. Постоянно использовали устройства для мониторинга гликемии 22 (44%) пациента, из них непрерывный мониторинг гликемии с помощью сенсора помпы проводили 5 больных, флеш-мониторинг — 17. Пациенты, использующие шприц-ручки, были более самостоятельны при выполнении манипуляций. Чаще всего для инъекций и установки инфузионных наборов использовалась область живота. Кроме того, инъекции с помощью шприц-ручек пациенты часто выполняли в области бедра и плеча, а установку инфузионных наборов — в область ягодиц. Среди пациентов на помповой инсулинотерапии в сравнении с пациентами, использующими шприц-ручки, у большего числа детей проводилась регулярная ротация мест введения инсулина (табл. 1).

Основные результаты исследования

Изменения кожи. Из 50 опрошенных 4 (8%) сообщили о возникновении высыпаний по типу крапивницы после первого введения одного из аналогов инсулина (у 2 пациентов при введении аналога инсулина длительного действия гларгина, по 1 пациенту — на введение аналогов инсулина ультракороткого действия лизпро и аспарт), не повторявшихся после замены инсулина на аналог.

Таблица 1. Выполнение инъекций инсулина и установка инфузионных наборов инсулиновых помп у детей с сахарным диабетом 1-го типа
Table 1. Insulin injections and infusion sets for insulin pumps installation in children with T1D

Показатели	Шприц-ручки $n = 32$, абс. (%)	Инсулиновые помпы $n = 18$, абс. (%)
Локализация:		
• живот	25 (78)	15 (83)
• бедро	24 (75)	2 (11)
• плечо	23 (72)	2 (11)
• ягодица	13 (41)	13 (72)
Самостоятельность:		
• самостоятельно	16 (50)	7 (39)
• под контролем взрослых	12 (38)	5 (28)
• только взрослый	4 (13)	6 (33)
Ротация мест введения:		
• регулярно	15 (47)	13 (72)
• не всегда	13 (41)	2 (11)
• никогда	4 (13)	3 (17)
Замена игл/инфузионных наборов:		
• перед каждой инъекцией	3 (9)	-
• не реже 1 раза/сут	14 (44)	-
• реже 1 раза/сут	15 (47)	-
• каждые 2 сут	-	1 (6)
• каждые 3 сут	-	9 (50)
• каждые 4 сут и реже	-	8 (44)

Местные воспалительные реакции (гиперемия, отек и зуд как признаки аллергического контактного дерматита) в анамнезе и/или на момент обследования врачом-дерматологом выявлены у 5/18 (28%) пациентов в месте прилегания адгезивной поверхности канюли инсулиновой помпы. В 3 из 5 случаев пациенты отмечали присоединение инфекции. Воспалительные изменения в области живота и ягодиц отмечались как у пациентов, меняющих инфузионную систему самостоятельно, так и у тех, кто пользовался помощью взрослых иногда или постоянно. О воспалительных изменениях кожи сообщили пациенты, меняющие систему через ≥ 3 сут. С местными воспалительными реакциями сталкивались все пациенты, меняющие место установки инфузионной системы нерегулярно или всегда устанавливающие в одну и ту же область (табл. 2). Местные воспалительные реакции наблюдались у 10/22 (45%) пациентов, проводивших мониторинг гликемии: у 3/5 — при непрерывном мониторинге гликемии, у 7/17 — при флеш-мониторинге.

Изменения подкожно-жировой клетчатки. У 1 из 18 пациентов на помповой инсулинотерапии при осмотре выявлены липоатрофические изменения в симметричных местах установки канюли на передней брюшной стенке (до момента формирования липоатрофии пациент использовал только эти места для установки инфузионной системы). Липогипертрофии были обнаружены у 22/50 (44%) обследуемых, из них 21 пациент использовал шприц-ручку, 1 — помповую инсулинотерапию. Оба пациента с изменениями подкожно-жировой клетчатки на помповой инсулинотерапии устанавливали инфузионный набор только на переднюю брюшную стенку. У пациентов, использующих шприц-ручку, участки липогипертрофии обнаруживали одновременно в нескольких областях, но чаще выявлялись на передней брюшной стенке, реже на бедрах, плечах и ягодицах (табл. 3).

Статистической связи между формированием липогипертрофий и самостоятельностью пациентов при использовании шприц-ручек или отсутствием ротации мест инъекций не обнаружено. При замене игл реже 1 раза/сут липогипертрофии обнаруживались значительно чаще, чем при их более частой замене — ОШ 9,3 (95% ДИ 1,6–54,8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Аллергические реакции на инсулин отмечал каждый десятый пациент, аллергический контактный дерматит — каждый четвертый на помповой инсулинотерапии (все из числа не ротирующих места установки инфузионных систем), а также 60% при непрерывном мониторинге гликемии, более 40% — при флеш-мониторинге. Липогипертрофии значительно чаще формировались на фоне применения шприц-ручек. С высоким риском липогипертрофий при использовании шприц-ручек была связана редкая (реже 1 раза/сут) замена игл, но не самостоятельность инъекций или ротация мест введения инсулина.

Ограничения исследования

В исследование было включено небольшое число больных. В этой связи следует отметить, что неболь-

Таблица 2. Местные воспалительные реакции кожи у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на помповой инсулинотерапии в зависимости от особенностей установки инфузионных систем

Table 2. Local inflammation reactions of the skin in patients with T1D on insulin pump therapy in relation to the infusion system installation

Показатели	Частота, абс. (%)
Локализация:	
• живот ($n = 15$)	3 (20)
• бедро ($n = 2$)	-
• плечо ($n = 2$)	-
• ягодица ($n = 13$)	2 (15)
Самостоятельность замены:	
• самостоятельно ($n = 7$)	1 (14)
• под контролем взрослых ($n = 5$)	3 (60)
• только взрослый ($n = 6$)	1 (17)
Периодичность замены:	
• каждые 2 сут ($n = 1$)	-
• каждые 3 сут ($n = 9$)	3 (33)
• каждые ≥ 4 сут ($n = 8$)	2 (25)
Ротация мест:	
• регулярно ($n = 13$)	-
• не всегда ($n = 2$)	2 (100)
• никогда ($n = 3$)	3 (100)

Таблица 3. Липогипертрофии подкожно-жировой клетчатки у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, использующих шприц-ручки, в зависимости от локализации и техники инъекций

Table 3. Lipohypertrophy of subcutaneous fat in patients with T1D using injection pens in relation to the injection site and technique

Показатели	Частота, абс. (%)
Локализация липогипертрофий:	
• живот ($n = 25$)	17 (68)
• бедро ($n = 24$)	9 (38)
• плечо ($n = 23$)	4 (17)
• ягодица ($n = 13$)	5 (38)
Самостоятельность инъекций:	
• самостоятельно ($n = 16$)	11 (69)
• совместно/под контролем взрослых ($n = 12$)	7 (58)
• только взрослый ($n = 4$)	2 (50)
Ротация мест введения инсулина:	
• регулярно ($n = 15$)	10 (67)
• не всегда ($n = 13$)	6 (46)
• никогда ($n = 4$)	4 (100)
Замена игл:	
• перед каждой инъекцией ($n = 3$)	1 (33)
• не реже 1 раза/сут ($n = 14$)	6 (44)
• реже 1 раза/сут ($n = 15$)	13 (87)

шой размер выборки позволяет охарактеризовать лишь наиболее распространенные дерматологические осложнения. Включение в исследование только пациентов, находящихся в стационаре (госпитализация обычно обусловлена декомпенсацией заболевания), может завышать, а исключение из исследования отказавшихся заполнить анкету (некомплаентные пациенты), наоборот, занижать частоту выявления осложнений.

Также в числе ограничений исследования следует отметить, что анамнестическая оценка аллергических

реакций на введение инсулина и местных воспалительных реакций при использовании инсулиновой помпы или устройств для мониторинга гликемии может искажать частоту выявления данных осложнений (пациенты и их родители могут забыть упомянуть или не расценивать изменения кожи как осложнение или, наоборот, ошибочно связывать изменения кожи с проводимой инсулинотерапией/мониторингом).

Осмотр пациентов с целью выявления дерматологических осложнений проводился одним исследователем, что также могло привести к искажениям результата ввиду субъективности оценки. Исследование воспроизводимости такой оценки исследователями не проводилось.

Интерпретация результатов исследования

Аллергические реакции на инсулин. Аллергическая реакция на инсулин является редким, но тяжелым и комплексным осложнением терапии СД1. В прошлом реакции на человеческий инсулин встречались в 5–30% случаев, однако благодаря введению в практику аналогов инсулина длительного и ультракороткого действия риск развития аллергических реакций снизился до 2,4% [14, 15]. Возникновение аллергических реакций на аналога инсулина может быть связано с веществами, добавляемыми к раствору инсулина, такими как цинк или метакрезол [14, 16]. Симптомы варьируют от местных аллергических реакций до генерализованных с развитием анафилактического шока [16, 17]. С. Hasselmann и соавт. [18] описали клинический случай развития двух эпизодов крапивницы у 8-летнего мальчика в ответ на введение аналога инсулина ультракороткого действия (лизпро). Для формирования толерантности к препарату проводилась непрерывная подкожная инфузия аналога инсулина [18]. С. Mastrorilli и соавт. [15] сообщают о случае возникновения крапивницы у девочки 9 лет при введении аналога инсулина длительного действия (гларгин): высыпания прошли после лечения антигистаминными препаратами и перехода на другой аналог инсулина. В нашем исследовании мы наблюдали четырех детей, сообщивших об эпизодах аллергической реакции в виде крапивницы. Симптомы крапивницы проходили так же, как и в упомянутых выше случаях, после замены инсулина.

Местные воспалительные изменения кожи. Местные воспалительные изменения кожи нередко описываются у пациентов с СД1 на помповой инсулинотерапии. Чаще всего развивается аллергический контактный дерматит, что может быть связано со временем ношения пластыря и составом клеящего вещества [19, 20]. По данным отечественных авторов, гиперемия в местах установки катетера наблюдалась у 5% пациентов и у большинства больных (у 5 из 8) исчезала через несколько часов после смены места установки [12]. Подобные кожные реакции могут являться существенным ограничением в использовании помповой инсулинотерапии и составлять в структуре причин отказа от использования помп до 25–53% случаев [13, 21]. В нашей работе признаки аллергического контактного дерматита, по данным опроса, отмечались у 28% пациентов, не требовали специфической терапии и отказа от использования помпы.

Считается, что кожные воспалительные реакции чаще всего возникают у пациентов, пренебрегающих правилами использования помпы и меняющих инфузионную систему реже чем 1 раз в 72 ч [9]. Среди пациентов, включенных в проведенное нами исследование, аллергический контактный дерматит обычно развивался в более интенсивно используемых местах установки инфузионного набора (передняя брюшная стенка, ягодицы). Об отсутствии аллергического контактного дерматита сообщил только один пациент, меняющий инфузионный набор каждые 2 сут, тогда как среди пациентов, использующих систему 1 раз в 3–4 сут и чаще, с аллергическим контактным дерматитом сталкивался каждый третий. В качестве основного фактора риска изменений кожи следует рассматривать отсутствие ротации мест установки инфузионных систем: проявления аллергического контактного дерматита отмечали все пациенты, нерегулярно меняющие места установки канюли.

Интересно отметить, что выявленная в нашем исследовании частота обнаружения аллергического контактного дерматита при использовании систем для непрерывного мониторинга гликемии (60%) и флеш-мониторинга (41%) превышает частоту таких изменений в местах прилегания адгезивного материала катетера помпы (28%). Более подробное изучение этих данных не внесло ясности в причины подобных несоответствий. Ни один из 3 пациентов с жалобами на воспаление в области установки сенсора непрерывного мониторинга гликемии не сообщил о воспалительных изменениях, связанных с использованием инфузионного набора помпы. Из 6 пациентов, использовавших флеш-мониторинг одновременно с помповой инсулинотерапией, двое сообщили о местных воспалительных реакциях только в области установки сенсора флеш-мониторинга, двое других — только в области инфузионного набора помпы, и еще двое — в обоих случаях. Возможно, это обусловлено особенностями адгезивных материалов и длительностью использования накожно расположенного сенсора (длительность эксплуатации сенсора при непрерывном мониторинге гликемии составляет 5–6 сут, а при флеш-мониторинге — 14 сут, т.е. соответственно примерно в 2 и 4–5 раз дольше использования инфузионной системы). В связи с небольшой долей больных, применяющих непрерывный мониторинг гликемии, и непродолжительным (менее 2 лет) массовым использованием флеш-мониторинга исследования дерматологических осложнений вследствие применения этих устройств ранее не проводились. Эффективность предлагаемого в настоящее время метода профилактики местных воспалительных реакций — «подготовка» участка кожи с помощью увлажняющих средств в течение нескольких суток, предшествующих установке сенсора [22], — требует дополнительного изучения.

Изменения подкожно-жировой клетчатки. Изменения подкожно-жировой клетчатки в местах введения инсулина выявляются примерно у каждого второго пациента на инсулинотерапии. После введения высокоочищенного рекомбинантного человеческого инсулина, липоатрофические изменения подкожно-жировой клетчатки, наблюдаемые на препаратах бычьего инсулина,

стали редкими, но не исчезли полностью [11]. По данным L. Copwell и соавт. [23], с высоким риском образования липоатрофий ассоциировано использование тефлоновых катетеров вместо стальных. Пациент, у которого нами были выявлены липоатрофии, использует системы с тефлоновыми канюлями, как и большинство участников исследования. Недостаточная ротация мест установки инфузионной системы (использование лишь двух симметричных областей) — еще один фактор риска, выявленный у этого пациента, что согласуется с результатами опубликованных ранее исследований [1, 23].

Гипертрофические изменения подкожно-жировой клетчатки в местах введения инсулина, согласно опубликованным данным, являются самым частым осложнением инсулинотерапии. Согласно исследованиям прошлых лет, жалобы на возникновение липогипертрофий предъявляют от 27 до 88% пациентов с СД1 [24–26]. Таким образом, распространенность липогипертрофий, выявленная нами среди пациентов, использующих шприц-ручку (63%), согласуется с литературными данными. Развитие липогипертрофий на фоне помповой инсулинотерапии ранее выявляли в 20–50% случаев [4, 11, 27]. Ряд исследователей считает, что при использовании инсулиновых помп липогипертрофии формируются реже, чем при выполнении инъекций с помощью шприц-ручек [28]. Подобная закономерность была отмечена и в нашей работе: липогипертрофии при использовании инсулиновых помп регистрировались в 5 раз реже (в 11% случаев), чем у больных, использующих шприц-ручку.

Считается, что, несмотря на сравнительно более короткую историю болезни, липогипертрофии развиваются чаще у детей, чем у взрослых [24]. Это, вероятно, обусловлено тем, что дети чаще пренебрегают правилами введения инсулина и имеют меньшую площадь кожного покрова, соответственно, чаще выполняют инъекции в одни и те же места [24]. Предполагается, что причины возникновения липогипертрофий одинаковы как для шприц-ручек, так и для помповой инсулинотерапии [4, 28, 29]. S. Kalra и соавт. (исследование в 42 странах) [8] выделили два основных фактора формирования липогипертрофий у пациентов, использующих шприц-ручку, — ротация мест инъекции и повторное использование игл. Известно, что риск возникновения липогипертрофии удваивается при использовании одной и той же иглы более 3 раз [26]. В нашей работе липогипертрофии, аналогично случаям аллергического контактного дерматита, чаще выявляли в области живота и ягодиц, что, вероятно, объясняется более частым проведением инъекций в этих областях. Шансы развития липогипертрофий были в 9 раз выше при замене игл реже 1 раза в день. Липоатрофии регистрировали у всех пациентов, не ротирующих места инъекций. Эти факты отражают несоблюдение пациентами техники инъекций инсулина.

Профилактика дерматологических осложнений инсулинотерапии. Необходимо подчеркнуть важность обучения пациентов правильной технике инъекций, так как ее соблюдение приводит к снижению риска развития липогипертрофий [26, 30]. Наличие липогипертрофий

является не только дерматологическим и косметическим дефектом, но и способствует снижению эффективности инсулинотерапии, так как скорость всасывания инсулина в области липогипертрофий непредсказуема. В частности, известно, что при введении инсулина в измененную область подкожно-жировой клетчатки возможно развитие как гипо-, так и гипергликемий [5–7]. Профилактика формирования липогипертрофий и соблюдение правил техники инъекций способствуют сокращению числа эпизодов гипогликемии, уменьшению вариабельности гликемии, снижению потребления инсулина и, соответственно, расходов здравоохранения [26, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлен широкий спектр дерматологических осложнений инсулинотерапии у детей с СД1: аллергические реакции на инсулин, аллергический контактный дерматит в месте прилегания адгезивного материала канюли или сенсора при использовании помповой инсулинотерапии и устройств для мониторинга гликемии, липоатрофии и липогипертрофии в местах инъекций и установки инфузионных систем. Явления аллергического контактного дерматита наиболее распространены среди пациентов на помповой инсулинотерапии и у пациентов, использующих устройства для мониторинга гликемии. Липогипертрофии более актуальны для пациентов, использующих для инъекций инсулина шприц-ручку. Риск дерматологических осложнений выше при несоблюдении рекомендаций по технике инъекций и установке инфузионных наборов помпы.

Факторы риска дерматологических осложнений при использовании систем мониторинга гликемии требуют дальнейшего изучения. Для профилактики осложнений инсулинотерапии при СД1 требуется обучение пациентов технике инъекций инсулина с помощью шприц-ручек с ротацией мест введения и заменой игл. Соблюдение этих простых правил позволит снизить риск формирования липогипертрофий и добиться стабилизации гликемии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А. В. Витебская

<https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>

Дж. Р. Амшинская

<https://orcid.org/0000-0002-3907-2189>

О. В. Грабовская

<https://orcid.org/0000-0002-5259-7481>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — № 1. — С. 13–41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13–41. (In Russ).] doi: 10.14341/DM8664.
3. Папышева О.В. Физическое развитие детей, больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2000. — Т. 3. — № 3. — С. 37–41. [Papysheva OV. Physical development of children with diabetes mellitus type 1. *Diabetes mellitus*. 2000;3(3):37–41. (In Russ).] doi: 10.14341/2072-0351-6202.
4. Binder E, Lange O, Edlinger M, et al. Frequency of dermatological side effects of continuous subcutaneous insulin fusion in children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2015;123(4):260–264. doi: 10.1055/s-0034-1394381.
5. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Национальные рекомендации для медицинских работников по технике инъекций при лечении сахарного диабета. — М.: ФГБУ «Эндокринологический научный центр», 2012. — 42 с. [Mayorov AYU, Mel'nikova OG. *Natsional'nyye rekomendatsii dlya meditsinskikh rabotnikov po tekhnike in'yektsiy pri lechenii sakharnogo diabeta*. Moscow: FGBU "Endokrinologicheskii nauchnyy tsentr"; 2012. 42 p. (In Russ).]
6. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. New insulin delivery recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1231–1255. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.010.
7. Техника инъекций и инфузии при лечении сахарного диабета. Методическое руководство. — М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2018. — 64 с. [Tekhnika in'yektsii i infuzii pri lechenii sakharnogo diabeta. Metodicheskoye rukovodstvo. Moscow: Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov; 2018. 64 p. (In Russ).]
8. Kalra S, Hirsch LJ, Frid A, et al. Pediatric insulin injection technique: a multi-country survey and clinical practice implications. *Diabetes Ther*. 2018;9(6):2291–2302. doi: 10.1007/s13300-018-0514-1.
9. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):634. doi: 10.2337/diacare.25.3.634.
10. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Skin-related complications among adolescents with type 1 diabetes using insulin pump therapy. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2018;11. doi: 10.1177/1179551418798794.
11. Schober E, Rami B. Dermatological side effects and complications of continuous subcutaneous insulin infusion in preschool-age and school-age children. *Pediatr Diab*. 2009;10(3):198–201. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00477.x.
12. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Помповая инсулинотерапия в педиатрической практике // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2008. — Т. 87. — № 5. — С. 45–48. [Peterkova VA, Kuraeva TL, Emelyanov AO. Pump insulin therapy in pediatric practice. *Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2008;87(5):45–48. (In Russ).]
13. Витебская А.В., Попович А.В. Причины отказов от помповой инсулинотерапии детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // *Поликлиника*. — 2016. — № 1–2. — С. 35–39. [Vitebskaya AV, Popovich AV. Causes of failures to challenge insulin therapists and teenagers with type 1 diabetes. *Polyclinic*. 2016; (1–2):35–39. (In Russ).]
14. Гулинская О.В., Никонова Л.В., Тишковский С.В., Давыдчик Э.В. Значение реакции дегрануляции тучных клеток при подборе инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2018. — Т. 16. — № 2. — С. 170–173. [Gulinskaya OV, Nikonova LV, Tishkovsky SV, Davydchik EV. The role of mast cells degranulation reaction in the adjustment of insulin in diabetes mellitus patients. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018;16(2):170–173. (In Russ).] doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-2-170-173.
15. Mastrorilli C, Rizzuti L, Cangelosi AM, et al. Long-acting insulin allergy in a diabetic child. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;30(2):174–177. doi: 10.1177/0394632017700431.
16. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, et al. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy*. 2008; 63(2):148–155. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01567.x.
17. Лимаренко М.П. Кожные проявления сахарного диабета у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2017. — Т. 62. — № 2. — С. 17–21. [Limarenko MP. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017;62(2):17–21. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-17-21.
18. Hasselmann C, Pecquet C, Bismuth E, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion allows tolerance induction and diabetes treatment in a type 1 diabetic child with insulin allergy. *Diabetes Metab*. 2013;39(2):174–177. doi: 10.1016/j.diabet.2012.10.002.
19. Herman A, de Montjoye L, Tromme I, et al. Allergic contact dermatitis caused by medical devices for diabetes patients. 2018;79(6):331–335. doi: 10.1111/cod.13120.
20. Schwensen JF, Friis UF, Zachariae C, Johansen JD. Sensitization to cyanoacrylates caused by prolonged exposure to a glucose sensor set in a diabetic child. *Contact Dermatitis*. 2016;74(2):124–125. doi: 10.1111/cod.12503.
21. Zhang E, Cao Z. Tissue response to subcutaneous infusion catheter. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(2):226–232. doi: 10.1177/1932296819837972.
22. Sundberg F, Barnard K, Cato A, et al. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):499–517. doi: 10.1111/pedi.12554.
23. Conwell LS, Pope E, Artilles AM, et al. Dermatological complications of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents. *J Pediatr*. 2008;152(5):622–628. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.10.006.
24. Frid AH, Hirsch LJ, Astrid R, et al. Worldwide injection technique questionnaire study. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91(9): 1224–1230. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.011.
25. Partanen TM, Rissanen A. Insulin injection practices. *Pract Diabetes Int*. 2000;17(8):252–254. doi: 10.1002/pdi.91.
26. Blanco M, Hernandez MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab*. 2013;39(5):445–453. doi: 10.1016/j.diabet.2013.05.006.
27. Rabbone I, Minuto N, Toni S, et al. Insulin pump breakdown and infusion set failure in Italian children with type 1 diabetes: a 1-year prospective observational study with suggestions to minimize clinical impact. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2551–2556. doi: 10.1111/dom.13419.
28. Hernar I, Haltbakk J, Brostrom A, et al. Differences in depression, treatment satisfaction and injection behaviour in adults with type 1 diabetes and different degrees of lipohypertrophy. *J Clin Nursing*. 2017;26(23-24):4583–4596. doi: 10.1111/jocn.13801.
29. Taleb N, Messier V, Ott-Braschi S, et al. Perceptions and experiences of adult patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion therapy: results of an online survey. *Diab Res Clin Pract*. 2018;144:42–50. doi: 10.1016/j.diabres.2018.07.035.
30. 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Дорогие друзья!

Мы просим Вас потратить свое время и ответить на вопросы анкеты о проблемах, связанных с инсулинотерапией, которые могли у Вас возникнуть. Цель данного опроса — выявление проблем, с которыми сталкиваются пациенты. Участие в данном опросе добровольное и анонимное.

I. Общие вопросы

1. Возраст
2. Длительность сахарного диабета
3. Используете ли Вы **приборы для мониторинга глюкозы**: Либра, Дексом, сенсор помпы?
 - НЕТ
 - ДА (подчеркнуть, что именно используете)
4. Какой **метод введения инсулина** Вы используете?
 - Шприц-ручки
 - Помпа
 - Другое
5. Какой **инсулин** Вы используете?
 - Хумалог
 - Новорапид
 - Апидра
 - Актрапид
 - Хумулин Р
 - Левемир
 - Лантус
 - Протафан
 - Хумулин НПХ
6. Были ли у Вас аллергические реакции на инсулин?
 - НЕТ (пропустить вопросы 7–9, перейти к вопросу 10)
 - ДА
7. Если была аллергическая реакция, то на какой инсулин?
 - Хумалог
 - Новорапид
 - Апидра
 - Актрапид
 - Хумулин Р
 - Левемир
 - Лантус
 - Протафан
 - Хумулин НПХ
8. Если была аллергическая реакция, то как она проявлялась?
 - Покраснение
 - Отек
 - Сыпь (какая?)
 - Местная температурная реакция (повышение температуры в месте инъекции)
 - Общее повышение температуры (до какого уровня?)
 - Другое
9. Какие местные средства Вы использовали для лечения аллергической реакции на инсулин?
 - Ничего
 - Крем или мазь с мочевиной (Липобейз, Авен Акерат, Урьяж Кератозан, Лекарь Крем, EVO с мочевиной)
 - Крем или мазь с негормональными противовоспалительными средствами (Вольтарен, Диклофенак, Кеторол, Фастум гель)

- Крем или мазь с глюкокортикостероидами (Адвантан, Комфодерм, Тридерм)
 - Увлажняющие средства (Бепантен, Локобейз, Ф99)
 - Другое
10. С какими изменениями кожи, кроме воспаления, Вы сталкивались?
 - Никакими
 - Липогипертрофия (липомы, (+) ткань)
 - Липоатрофия («ямки» в подкожно-жировой клетчатке, (-) ткань)
 - Липоидный некробиоз
 - Образование язв
 - Витилиго
 - Другое
 11. Укажите места этих изменений кожи
 - Живот
 - Бедро
 - Ягодицы
 - Плечи
 - Другое
 12. Какие методы лечения Вы применяли в связи с этим кожным заболеванием?
 - Не лечу, меня оно не беспокоит
 - Не требует лечения, проходит самостоятельно
 - Заставляет изменить введение инсулина
 - Прошло после местного лечения (кремы, мази)
 - Потребовало консультации специалиста
 - Другое
 13. Какие местные средства Вы использовали для лечения кожного заболевания?
 - Ничего
 - Крем или мазь с мочевиной (Липобейз, Авен Акерат, Урьяж Кератозан, Лекарь Крем, EVO с мочевиной)
 - Крем или мазь с негормональными противовоспалительными средствами (Вольтарен, Диклофенак, Кеторол, Фастум гель)
 - Крем или мазь с глюкокортикостероидами (Адвантан, Комфодерм, Тридерм)
 - Увлажняющие средства (Бепантен, Локобейз, Ф99)
 - Другое

II. Вопросы про шприц-ручки

14. В какие области Вы выполняете инъекции инсулина?
 - Живот
 - Бедро
 - Ягодицы
 - Плечи
 - Другое
15. Кто выполняет инъекции инсулина?
 - Родители
 - Самостоятельно
 - Другое
16. Как часто Вы меняете иглы у шприц-ручки?
 - При каждой инъекции
 - Несколько раз в день
 - 1 раз в день
 - 1 раз в 2 дня
 - 1 раз в 3 дня
 - 1 раз в 4 дня

- 1 раз в 5 дней
- 1 раз в 6 дней
- 1 раз в неделю
- Другое

17. Как часто Вы меняете места инъекций?

- При каждой инъекции
- Не всегда
- Не меняю

18. При выполнении инъекции с помощью шприц-ручки формируете ли Вы кожную складку? НЕТ/ДА

III. Вопросы про помпы

19. Были ли у Вас местные воспалительные реакции в месте установки катетера помпы?

- НЕТ (пропустить вопросы 20–21, перейти к вопросу 22)
- ДА

20. Если была реакция, то как она проявлялась?

- Воспаление
- Отек
- Нагноение
- Сыпь (какая?)
- Местная температурная реакция (повышение температуры в месте инъекции)
- Общее повышение температуры (до какого уровня?)
- Другое

21. Какие местные средства Вы использовали для лечения реакции на установку инфузионного набора помпы?

- Ничего
- Крем или мазь с мочевиной (Липобейз, Авен Акерат, Урьяж Кератозан, Лекарь Крем, EVO с мочевиной)
- Крем или мазь с негормональными противовоспалительными средствами (Вольтарен, Диклофенак, Кеторол, Фастум гель)
- Крем или мазь с глюкокортикостероидами (Адвантан, Комфодерм, Тридерм)
- Увлажняющие средства (Бепантен, Локобейз, Ф99)
- Другое

22. В какие области Вы устанавливаете инфузионный набор помпы?

- Живот
- Бедро
- Ягодицы
- Плечи
- Другое

23. Кто устанавливает инфузионный набор?

- Родители
- Самостоятельно
- Другое

24. Как часто Вы меняете инфузионный набор помпы?

- 1 раз в день
- 1 раз в 2 дня
- 1 раз в 3 дня
- 1 раз в 4 дня
- 1 раз в 5 дней
- 1 раз в 6 дней
- 1 раз в неделю
- Другое

25. Как часто Вы меняете места установки инфузионного набора помпы?

- При каждой установке
- Не всегда
- Не меняю

IV. Вопросы про приборы для мониторинга

26. Были ли у Вас местные воспалительные реакции в месте установки прибора для мониторинга глюкозы (реакция на пластырь)?

- НЕТ (больше вопросов нет)
- ДА

27. Если была реакция, то как она проявлялась?

- Воспаление
- Отек
- Нагноение
- Сыпь (какая?)
- Местная температурная реакция (повышение температуры в месте инъекции)
- Общее повышение температуры (до какого уровня?)
- Другое

28. Какие местные средства Вы использовали для лечения реакции на установку прибора мониторинга?

- Ничего
- Крем или мазь с мочевиной (Липобейз, Авен Акерат, Урьяж Кератозан, Лекарь Крем, EVO с мочевиной)
- Крем или мазь с негормональными противовоспалительными средствами (Вольтарен, Диклофенак, Кеторол, Фастум гель)
- Крем или мазь с глюкокортикостероидами (Адвантан, Комфодерм, Тридерм)
- Увлажняющие средства (Бепантен, Локобейз, Ф99)
- Другое