

Аллергическая реакция на инсулин детемир у ребенка на фоне базис-болюсной терапии

Я.В. Гирш, З.А. Ахмедова

БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет»; Россия, г. Сургут

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: представить клиническое наблюдение, демонстрирующее нетипичную побочную реакцию на введение инсулина — аллергическую реакцию на аналог человеческого инсулина продленного действия детемир.

Основные положения. В педиатрическое отделение стационара поступила девочка 11 лет с типичными жалобами и клиническими проявлениями сахарного диабета (СД). В ходе осмотра и обследования пациентки выставлен диагноз СД 1 типа, манифестация. Назначена интенсифицированная базис-болюсная терапия инсулиновыми аналогами: инсулин детемир и инсулин аспарт. На 5-й день лечения у ребенка развилась аллергическая реакция в местах инъекций инсулина детемир. Смена инсулина детемир на инсулин деглудек привела к исчезновению аллергических проявлений.

Заключение. Представлен клинический случай развития аллергической реакции при проведении интенсифицированной инсулинотерапии с использованием базального инсулинового аналога детемир. Аллергические реакции на инсулиновые аналоги встречается достаточно редко, но могут представлять опасность для жизни больного. Основным методом лечения в этом случае является перевод на другой аналог инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет, аллергия, инсулин детемир, инсулин деглудек.

Вклад авторов: Гирш Я.В. — наблюдение, анализ и интерпретация данных, редактирование текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Ахмедова З.А. — наблюдение и обследование пациентки, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гирш Я.В., Ахмедова З.А. Аллергическая реакция на инсулин детемир у ребенка на фоне базис-болюсной терапии. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 69–73. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-69-73

Hypersensitivity Reaction to Insulin Detemir in a Paediatric Patient Taking Basal-Bolus Therapy

Ya.V. Girsh, Z.A. Akhmedova

Surgut State University (a Khanty-Mansiysk Autonomous District–Yugra Government-funded Institution of Higher Education); 22 Energetikov St., Surgut, Russian Federation 628408

ABSTRACT

Objective: To present a case study demonstrating an atypic side effect of insulin — hypersensitivity reaction to insulin detemir, a long-term human insulin analogues.

Key Points. At the inpatient paediatric unit, we had an 11-year old girl with symptoms and clinical signs of diabetes mellitus (DM). Following physical examination, the patient was diagnosed with type 1 diabetes (manifestation). She was prescribed intensified basal-bolus therapy with insulin analogues: insulin detemir and insulin aspart. On day 5, the patient developed a hypersensitivity reaction in the site of insulin detemir injections. Replacement of insulin detemir with insulin degludec resolved the allergic reaction.

Conclusion. We described a case of a hypersensitivity reaction to intensified insulin therapy with basal insulin analogue detemir. Hypersensitivity reactions to insulin analogues are rare; however they can be life-threatening. The primary management is the use of another insulin analogue.

Keywords: diabetes mellitus, allergy, insulin detemir, insulin degludec.

Contributions: Girsh, Ya.V. — observation, data analysis and interpretation, manuscript editing, approval of the manuscript for publication; Akhmedova, Z.A. — patient observation and examination, data analysis and interpretation, thematic publications reviewing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Girsh Ya.V., Akhmedova Z.A. Hypersensitivity Reaction to Insulin Detemir in a Paediatric Patient Taking Basal-Bolus Therapy. Doctor.Ru. 2020; 19(10): 69–73. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-69-73

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику препаратов инсулина третьей генерации — аналогов инсулина — стало одним из наиболее значимых достижений последних

десятилетий. Инсулиновые аналоги имеют улучшенные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, максимально близко к физиологическим имитирующие эффекты эндогенного инсулина, а также более низкую

Гирш Яна Владимировна (**автор для переписки**) — профессор кафедры детских болезней БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, д. м. н., профессор. 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 22. eLIBRARY.RU SPIN: 6683-8810. E-mail: yapaef@yandex.ru
Ахмедова Залина Алимовна — врач-ординатор Медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ. 628408, Россия, г. Сургут, ул. Энергетиков, д. 22. E-mail: zalina_akhm@mail.ru



вариабельность действия по сравнению с человеческими инсулинами, что способствует достижению оптимального гликемического контроля при СД [1, 2].

Создание инсулиновых аналогов, помимо изменения длительности и времени начала действия инсулиновых препаратов, значительного снижения гипогликемических реакций и вариабельности гликемии, привело к уменьшению частоты побочных реакций, среди которых — инсулиновые отеки и аллергия на инсулин [3, 4].

В связи с редкостью возникновения аллергических реакций на инсулины последнего поколения — инсулиновые аналоги — мы решили представить клинический случай развития аллергической реакции на инсулин детемир у ребенка с впервые выявленным СД 1 типа.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В педиатрическое отделение № 2 БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая больница» в марте 2019 г. поступила пациентка В., 11 лет, с жалобами на момент поступления на повышенный уровень гликемии и тошноту.

Анамнез заболевания. Из анамнеза известно, что в 06:00 утра текущего дня девочка проснулась от сильной боли в животе. Накануне вечером выпила около 1,0 л газированного напитка (Кока-Колы), съела манты, греческий салат. Врачом скорой помощи с учетом анамнеза заподозрена острая хирургическая патология, в связи с чем ребенок был доставлен в детское хирургическое отделение. После исключения острой хирургической патологии девочку перевели в педиатрическое отделение в связи с повышением уровня гликемии до 14,5 ммоль/л, определением глюкозурии и кетонурии.

Анамнез жизни. Ребенок от первой физиологически протекавшей беременности, самостоятельных срочных родов в головном предлежании. При рождении длина тела — 53 см, масса тела — 3500 г. Росла и развивалась по возрасту, прививки по календарю. Наследственность по СД не отягощена.

Из анамнеза жизни известно, что в течение 4 лет у девочки отмечались проявления атопического дерматита (высыпания, сухость, шелушение и зуд кожи) при употреблении цитрусовых, а также как реакция на холод. При обострении получала местную терапию: метилпреднизолона ацепонат (Адвантан), увлажнение, питание кожи, — и соблюдала гипоаллергенную диету.

В течение последних двух лет наблюдалась у отоларинголога с диагнозом аллергического ринита с весенним обострением, проходила сезонный курс антигистаминного и противовоспалительного лечения.

Объективно. При осмотре состояние пациентки средней тяжести за счет дегидратации, самочувствие — умерен-

но страдает. Вялая, плохо идет на контакт. Масса тела — 46,5 кг, рост — 160 см, ИМТ = 18,2 кг/м², SDS ИМТ = +0,42, SDS роста = +2,51. Кожные покровы бледно-розовой окраски, сухие, чистые, яркие сухие губы. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена, эластичная, безболезненная при пальпации.

В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет, ЧДД — 24 в минуту, перкуторный звук легочный. Тоны сердца ритмичные, звучные, ЧСС — 92 в минуту.

Живот мягкий, безболезненный. Половые органы сформированы по женскому типу, $M_2A_{x_1}P_2Me_{abs}$ — половое развитие соответствует возрасту.

При обследовании: общий анализ крови без особенностей. В общем анализе мочи: удельный вес — 1,030 г/мл, содержание глюкозы — 28 ммоль/л, кетоновых тел — 3,9 ммоль/л, белка — 1 г/л, лейкоцитов — 15 л/мкл. В биохимическом анализе крови гликемия — 14,5 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина — 10,42%. Кислотно-основное состояние газов и крови: гипергликемия (14,3 ммоль/л), pH = 7,35, остальные показатели без патологии.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения поджелудочной железы.

Консультация невролога: на момент осмотра данных о неврологической патологии нет. Консультация офтальмолога: миопия легкой степени (H52.1).

После проведенного опроса, осмотра и обследования клинический диагноз не вызывал сомнений. Основной диагноз: Сахарный диабет 1 типа, манифестация (E10.9). Целевой уровень гликированного гемоглобина < 7,5%. Сопутствующий диагноз: Миопия легкой степени (H52.1).

Была инициирована интенсифицированная базис-болюсная инсулинотерапия: инсулин детемир и инсулин аспарт в суточной дозе 0,62 Ед/кг массы тела. Получена положительная динамика в состоянии ребенка (табл.).

На 5-й день проведения инсулинотерапии (с 17.03) у девочки развилась аллергическая реакция в виде мелкоочечной сыпи в области подмышечных впадин, а также непосредственно в местах инъекций инсулина детемир — диффузная гиперемия, отек подкожной клетчатки, уплотнение, зуд (рис. 1). Оценка гликемического профиля показала значительную вариабельность гликемии на фоне аллергических проявлений (см. табл.).

Проведена консультация аллерголога. С учетом аллергического анамнеза и объективной симптоматики выставлен диагноз: Аллергический дерматит. Круглогодичный аллергический ринит. В течение 3 дней пациентка В. получила десенсибилизирующую терапию — кремния диоксид коллоидный (Полисорб), антигистаминный препарат

Таблица / Table

Гликемический профиль пациентки В., ммоль/л
Glucose profile, patient V., mmol/L

Дата / Date	08:00	12:30	15:00	17:30	20:00	00:00	03:00	06:00
11.03	–	14,30	10,48	12,66	21,41	10,65	9,05	8,40
13.03	8,17	6,52	4,68	10,13	4,74	10,67	7,19	6,99
15.03	8,93	4,25	6,42	6,58	14,65	16,73	9,57	6,71
17.03	9,26	12,6	14,28	8,05	9,24	4,02	12,59	6,15
19.03	10,57	8,67	7,11	6,86	13,89	7,17	15,75	3,34
21.03	15,55	5,72	6,50	13,54	4,21	12,09	3,96	5,91
23.03	4,90	4,10	5,20	6,10	5,50	12,00	4,70	4,70

Рис. 1. Местная аллергическая реакция.

Фото авторов

Fig. 1. Local hypersensitivity reaction. Image courtesy of the authors



хлоропирамин (Супрастин). На фоне проводимого лечения достигнут положительный эффект: уменьшились и исчезли зуд, гиперемия, уплотнения.

При постепенной отмене терапии получен возврат более яркой клинической картины аллергической реакции, локализованной в местах инъекций инсулина. Выставлен сопутствующий диагноз: *Рецидивирующий дерматит, обусловленный применением инсулина детемир (L23.3)*. Развитие аллергической реакции не сопровождалось ухудшением гликемического профиля.

Из-за развития индивидуальной аллергической реакции на препарат инсулин детемир, проявляющейся мелкоочечной нессливающейся сыпью на кожных покровах, а также уплотнением, гиперемией, отеком в местах инъекций произведена замена базисной терапии инсулина длительного действия детемир на инсулин сверхдлительного действия деглудек.

Введение инсулина деглудек не привело к возникновению местной аллергической реакции. В день смены препарата инсулина количество и объем высыпаний уменьшились, остаточные высыпания зарегистрированы только на конечностях, прекращение зуда отмечено в течение первой половины дня. На второй день после смены препарата аллергическая реакция в виде гиперемии, высыпаний и уплотнений, как в местах инъекций, так и на других областях тела не наблюдалась. В местах введения инсулина деглудек аллергических проявлений не было. Гликемические профили показали стабилизацию гликемии в последующие дни (рис. 2).

В течение 3 дней у ребенка проведено непрерывное мониторирование гликемии с помощью системы Medtronic iPro на фоне подобранной схемы базис-болюсной терапии

инсулинами деглудек и аспарт (см. рис. 2). Получена низкая вариабельность гликемии со средним уровнем 5,1 ммоль/л. Время нахождения ее в диапазоне целевых значений составило 98%, превышение значений более 7,8 ммоль/л — 1%, ниже 3,9 ммоль/л — также 1%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от источников получения различают инсулины животного происхождения (преимущественно препараты свиного инсулина), полусинтетические препараты инсулина человека (полученные из свиного инсулина методом ферментативной трансформации), генно-инженерные препараты инсулина человека (ДНК-рекомбинантные, получаемые методом генной инженерии) [2–4].

При использовании инсулинов животного происхождения пациенты и врачи часто сталкивались с различными осложнениями инсулинотерапии, связанными с наличием различных примесей в растворах инсулина, а также обусловленными чужеродной молекулой инсулина [4–7]. Аллергические реакции на инсулин возникали достаточно редко, но были значимы для клиники.

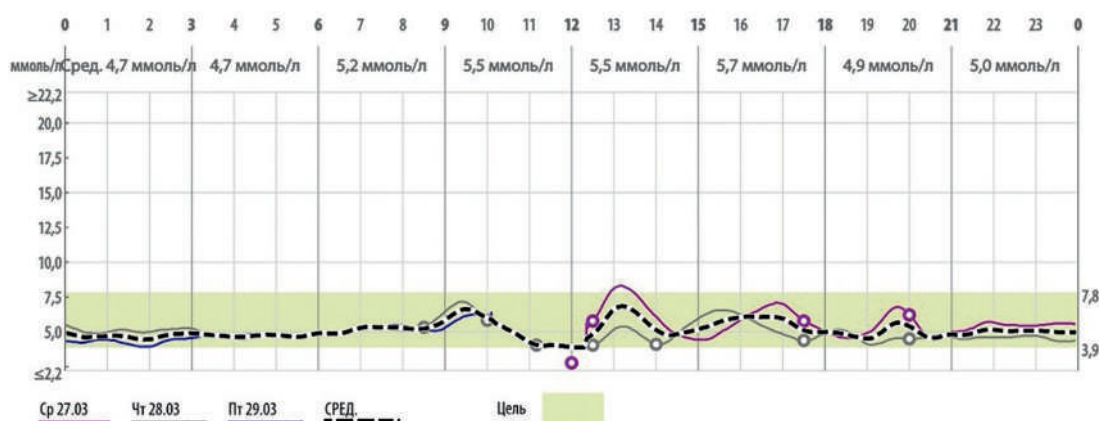
Первое сообщение об аллергических реакциях в результате введения недостаточно очищенного бычьего инсулина зафиксировано в самом начале применения инсулинотерапии, оно опубликовано в 1922 году [7]. Тогда выявили выраженную аллергическую реакцию по типу крапивницы. Впоследствии обнаружилось, что свиной инсулин является менее аллергенным, чем бычий, и именно его длительно использовали в практической медицине [3, 7].

Ввиду широкого спектра иммуноопосредованных осложнений инсулиновой терапии большое внимание стали уделять снижению иммуногенности и аллергенности высокоочищенного свиного инсулина и более поздних доступных рекомбинантных и полусинтетических препаратов человеческого инсулина. В 1936 году создан протамина-цинк-инсулин, в 1946 году — нейтральный протамин Хагедорна (НПХ), в 1952 году — инсулин Ленте, и наконец в 1977 году начали использование рекомбинантных технологий для синтеза генно-инженерных человеческих инсулинов [2, 8, 9].

С введением в широкую практику человеческих генно-инженерных препаратов частота аллергических реакций значительно сократилась, хотя эти побочные эффекты продолжали встречаться [8–10]. Первый рекомбинантный человеческий инсулин одобрен Food and Drug Administration (FDA) в 1982 году.

Рис. 2. Суточное мониторирование гликемии у пациентки В. на фоне терапии инсулином деглудеком

Fig. 2. 24-hour glucose monitoring in patient V. during insulin degludec therapy



Новой эрой в инсулинотерапии стала разработка в 1990-е годы аналогов инсулина быстрого действия, затем базальных аналогов в начале 2000-х годов. Аналог инсулина ультракороткого действия (инсулин лизпро) одобрен FDA в 1996 году. Первым базальным аналогом стал инсулин гларгин, созданный в 2000 году, в 2005 году разработан инсулин детемир [1, 11].

С этого времени частота развития аллергической реакции на инсулин существенно уменьшилась за счет перехода на высокоочищенные ДНК-рекомбинантные человеческие инсулины [8, 11].

Хотя большинство пациентов, получающих инсулин, вырабатывают инсулин-специфический IgE, у очень немногих из них развиваются значительные аллергические симптомы [6]. По данным разных авторов, аллергия обычно возникает не на белковую молекулу инсулина, а связана с низким качеством очистки препарата или с компонентами, входящими в состав инсулинов: пролонгаторами, стабилизаторами, консервантами — цинком, протамином, метакрезолом [4, 12, 13]. Местные аллергические реакции могут возникать и в результате неправильного введения инсулина (внутрикожно или поверхностно подкожно), чрезмерной травматизации кожи при инъекции, введения сильно охлажденного препарата, неправильного выбора места для инъекции [14, 15].

В настоящее время при использовании инсулиновых аналогов распространенность аллергических реакций составляет менее 2,4%. И только в трети случаев они считаются связанными с самим препаратом инсулина [1, 16]. Однако в инструкциях по применению инсулиновых аналогов обозначены различные побочные реакции, среди которых есть крапивница (кожное заболевание, которое характеризуется появлением сильно зудящих волдырей) и аллергические высыпания [12, 17].

Инсулин детемир — аналог инсулина длительного действия для терапии пациентов с СД 1 и 2 типов. Пролонгирование действия в препарате достигнуто соединением аминокислоты лизина в позиции В₂₉ с цепью С₁₄ жирной кислоты, а треонин (В₃₀) удален. Высокая способность инсулина к самоассоциации, возможность обратимой связи с альбумином в подкожно-жировой клетчатке и в плазме крови замедляют его системную абсорбцию из мест инъекции и обеспечивают буферный эффект с низкой вариабельностью, определяя его продленное действие [9]. Результаты исследований инсулина детемир у детей показали, что его включение в базис-болюсный режим инсулинотерапии для детей и подростков является более эффективным и безопасным по сравнению с применением НПХ инсулина и инсулина гларгин [11, 17].

Отдельные сообщения о немедленных и отсроченных кожных реакциях на инсулин детемир привели к необходимости проведения исследований с указанным инсулином для выяснения потенциальных механизмов, стоящих за такими кожными реакциями [11, 15, 18–20]. Аллергические кожные реакции замедленного типа в местах введения инсулина детемир представлены гистологической картиной воспаления с эозинофильной инфильтрацией. Применение инсулина детемир в исследованиях показало значимо более частое развитие замедленной кожной реакции. Реакции немедленного типа были крайне редки, однако возможно развитие и отека Квинке, что представляет опасность для жизни больного [5, 20, 21].

Таким образом, по данным литературы, аллергические реакции на инсулин детемир чаще проявляются как реакции замедленного типа, через 48–72 часа после введения препа-

рата, в виде крапивницы, эритематозных узелков, уплотнений, гиперемий в местах инъекций, а также сопровождаются локализованным или генерализованным зудом [22].

Нами представлен клинический случай аллергического дерматита, ассоциированного с аналогом человеческого инсулина пролонгированного действия детемир. Возникновение аллергической реакции в месте введения инсулина на 5-е сутки его использования подтверждает развитие замедленной кожной реакции у ребенка с отягощенным аллергическим фоном [19, 21]. Повторное возникновение аналогичных проявлений после прекращения симптоматической терапии подтверждает связь развития местных аллергических реакций с введением инсулина детемир.

Назначение инсулина сверхдлительного действия деглудек не вызвало аллергической реакции у пациентки и подтвердило ее связь с введением именно инсулина детемир. Следует отметить, что появление аллергических реакций сопровождалось значительной вариабельностью гликемии. Смена инсулинового аналога привела к стабилизации гликемического профиля с увеличением времени в диапазоне целевых значений до 98%.

Несмотря на то что использование инсулиновых аналогов практически исключает вероятность развития аллергических реакций, в условиях высокой распространенности отягощенного аллергического фона в детской популяции развитие таковых проявлений возможно. В литературе представлен ряд исследований и клинических случаев, демонстрирующих возникновение аллергических реакций на современные инсулиновые аналоги [16–18, 20]. Данные о наличии сенсibilизации и аллергических реакций на детемир накапливаются, о чем свидетельствует и наш клинический опыт развития нежелательных (побочных) реакций на аналоговые инсулины.

Исследования показали возможность развития аллергии, преимущественно на инсулины пролонгированного действия, в связи с формированием ответной реакции на неинсулиновые добавки в лекарственных препаратах, которые вводятся в их состав для стабилизации, обеспечения их стерильности, увеличения времени действия препарата [6, 10, 13]. Этими компонентами в препарате детемир являются гидроксибензол — фенол (консервант), метакрезол, дигидрат гидрофосфата натрия, ацетат цинка (пролонгатор) [16, 18, 19]. Сравнение состава препаратов показало, что в инсулине деглудек содержатся такие составляющие, как глицерол, метакрезол, цинк (цинка ацетат), кислота хлористоводородная/натрия гидроксид (для коррекции pH). Принципиальным отличием стало отсутствие в составе инсулина деглудек консерванта фенола, который является аллергеном.

Фенол (карболовая кислота, гидроксибензол) — углеводород, химическое органическое вещество, которое применяется в фармацевтической промышленности, так как входит в состав многих лекарственных препаратов (антисептиков, обезболивающих, антиагрегантов) как консервант, в генной инженерии его используют для очистки ДНК [23].

Применение препаратов, в состав которых входит фенол, может привести к развитию аллергических реакций, особенно в условиях отягощенного аллергического фона [16, 17].

К настоящему времени в мировой литературе описано небольшое число клинических случаев развития аллергических реакций на аналоги инсулина, в связи с этим нет отработанных алгоритмов ведения пациентов в подобных ситуациях. Следует отметить, что первым шагом при развитии аллергических реакций должна быть смена препаратов инсулина в процессе их использования, что является, по нашему

мнению и по мнению ряда авторов, основным методом лечения [17, 19, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллергические реакции на инсулиновые аналоги встречаются достаточно редко и чаще характеризуются развитием местных проявлений, определяя сложности проведения терапии инсулином. Чаще всего подобные реакции развиваются у аллергически компрометированных пациентов и связаны не с самим инсулином, а с наличием вспомогательных веществ в препарате, обеспечивающих стабилизацию молекулы и ее пролонгированное действие.

Отсутствие положительной реакции на десенсибилизирующую терапию или возобновление аллергических проявлений после ее отмены — показание к смене инсулина, что чаще всего способствует исчезновению аллергических реакций. В случае сохранения аллергических проявлений и на фоне введения других инсулинов (другого препарата, другого производителя), поскольку большая вероятность появления аллергических реакций характерна именно для инсулинов пролонгированного действия или смешанных, имеющих больший процент стабилизаторов, пролонгаторов, показан перевод пациента на инсулин короткого действия, в том числе на инсулиновую помпу.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Селиванова О.М., Гришин С.Ю., Глякина А.В. и др. Аналоги инсулина и стратегия их дальнейшей разработки. Успехи биологической химии. 2018; 58: 313–46. [Selivanova O.M., Grishin S.Yu., Gulyakina A.V. et al. Analogs of insulin and the strategy of their further development. *Advances in Biological Chemistry*. 2018; 58: 313–46. (in Russian)]
2. Karamitsos D.T. The story of insulin discovery. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 93(suppl.1): S2–8. DOI: 10.1016/S0168-8227(11)70007-9
3. Bliss M. The history of insulin. *Diabetes Care*. 1993; 16(suppl.3): S4–7. DOI: 10.2337/diacare.16.3.4
4. Heinzerling L., Raile K., Rochlitz H. et al. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy*. 2008; 63(2): 148–55. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01567.x
5. Ghazavi M.K., Johnston G.A. Insulin allergy. *Clinics in Dermatology*. 2011; 29(3): 300–5. DOI: 10.1016/j.clinderma-tol.2010.11.009
6. Bollinger M.E., Hamilton R.G., Wood R.A. Protamine allergy as a complication of insulin hypersensitivity: a case report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104(2 Pt1): 462–5. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70394-5
7. Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care*. 1993; 16(suppl.3): S155–65. DOI: 10.2337/diacare.16.3.155
8. Jacquier J., Chik C.L., Senior P.A. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabet. Med.* 2013; 30(8): 977–85. DOI: 10.1111/dme.12194
9. Прилуцкий А.С., Прилуцкая О.А., Полковник Е.С. Аллергия на актрапид и протафан: рецидивирующая крапивница, ангиоотек. Клинический случай. Российский аллергологический журнал. 2017; 14(6): 36–42. [Prylutski A.S., Prylutskaya O.A., Polkovnik E.S. Actrapid and protaphane allergy: recurrent urticaria, angioedema. *Clinical case. Russian Journal of Allergy*. 2017; 14(6): 36–42. (in Russian)]
10. Подгребельный А.Н., Горелышева В.А., Смирнова О.М. Местная аллергическая реакция на человеческий инсулин. Сахарный диабет. 2003; 3: 46–50. [Pogrebelny A.N., Gorelysheva V.A., Smirnova O.M. Local hypersensitivity reaction to human insulin. *Diabetes Mellitus*. 2003; 3: 46–50. (in Russian)]
11. Гирш Я.В. Инсулин Детемир и его место в терапии сахарного диабета: результаты 15-летнего использования. Фарматека. 2019; 26(4): 24–33. [Girsh Ya.V. Insulin Detemir and its place in the diabetes treatment: results of 15-year use. *Farmateka*. 2019; 26(4): 24–33. (in Russian)]. DOI: 10.18565/farmateka.2019.4.26-35
12. Akinci B., Yener S., Bayraktar F. et al. Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. *Endocrine*. 2010; 37(1): 33–9. DOI: 10.1007/s12020-009-9256-1
13. Ratner R.E., Phillips T.M., Steiner M. Persistent cutaneous insulin allergy resulting from high- molecular-weight insulin aggregates. *Diabetes Care*. 1990; 39(6): 728–33. DOI: 10.2337/diab.39.6.728
14. Lieberman P., Patterson R., Metz R. et al. Allergic reactions to insulin. *JAMA*. 1971; 215(7): 1106–12.
15. DeShazo R.D., Mather P., Grant W. et al. Evaluation of patients with local reactions to insulin with skin test and in vitro techniques. *Diabetes Care*. 1987; 10(3): 330–6. DOI: 10.2337/diacare.10.3.330
16. Mastroianni C., Rizzuti L., Cangelosi A.M. et al. Long-acting insulin allergy in a diabetic child. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2017; 30(2): 174–7. DOI: 10.1177/0394632017700431
17. O'goshi K., Serup J., Blaaeholm B. et al. Experimental testing of skin reactions to insulin detemir in diabetes patients naive to insulin detemir. *Skin Res. Technol.* 2011; 17(4): 411–9. DOI: 10.1111/j.1600-0846.2011.00551.x
18. Morton A., Laurie J. Allergic reactions to insulin detemir in women with gestational diabetes mellitus. *Aust. Fam. Physician*. 2016; 45(7): 485–6.
19. Bavbek S., Lee M.J. Subcutaneous injectable drugs hypersensitivity and desensitization: insulin and monoclonal antibodies. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2017; 37(4): 761–71. DOI: 10.1016/j.iac.2017.06.001
20. Eguiluz-Gracia I., Rodríguez-Alvarez M., Cimarra-Alvarez M. et al. Desensitization for insulin allergy: a useful treatment also for local forms. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012; 22: 215–16.
21. Hermansen K., Madsbad S., Perrild H. et al. Comparison of the soluble basal insulin analog insulin detemir with NPH insulin: a randomized open crossover trial in type 1 diabetic subjects on basal-bolus therapy. *Diabetes Care*. 2001; 24(2): 296–301. DOI: 10.2337/diacare.24.2.296
22. Бондарев В.П., Каргина Т.М., Саканян Е.И. К вопросу оценки качества консервантов, используемых в современной практике производства иммунобиологических лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015; 1: 53–8. [Bondarev V.P., Kargina T.M., Sakanyan E.I. On the issue of assessing the quality of preservatives used in current practice of immunobiological preparations production. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015; 1: 53–8. (in Russian)] **D**

Поступила / Received: 23.04.2020

Принята к публикации / Accepted: 03.06.2020