

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Фомина Светлана Викторовна

**МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ,
КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ
СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА
1 ТИПА В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ**

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук

Зоркальцев Максим Александрович

доктор медицинских наук, профессор

Самойлова Юлия Геннадьевна

Томск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Диабетическая ретинопатия у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа	16
1.2 Диабетическая периферическая нейропатия у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.....	26
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Дизайн исследования	42
2.2 Характеристика клинического исследования.....	43
2.3 Клиническая характеристика обследованных пациентов	45
2.4 Характеристика методов исследования	46
2.4.1 Лабораторные исследования	46
2.4.2 Офтальмологическое исследование.....	47
2.4.3 Исследование неврологических нарушений	50
2.5 Лучевые методы исследования	51
2.5.1 Ультразвуковые исследования в офтальмологии	51
2.5.2 Ультразвуковые исследования периферических нервов	55
2.5.3 Магнитно-резонансная томография периферических нервов.....	64
2.6 Радиомиксный анализ ультразвуковых изображений периферических нервов	67
2.7 Статистический анализ	70
Глава 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	72
3.1 Офтальмологические исследования сосудистых нарушений у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа	72
3.2 Ультразвуковые показатели ретробульбарного кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа	92
3.3 Анализ влияния длительности заболевания, лабораторных показателей на вариабельность ретробульбарного кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.....	94

3.4 Роль вариабельности гликемии в изменениях ретробульбарного кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа	106
3.5 Ультразвуковые характеристики зрительных нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.....	110
3.6 Интегральная шкала оценки ишемии сетчатки у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.....	113
3.7 Ультразвуковые характеристики периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.....	116
3.8 Влияние длительности заболевания, лабораторных показателей на ультразвуковые характеристики периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.....	122
3.9 Взаимосвязь функциональных неврологических нарушений с ультразвуковыми характеристиками периферических нервов при сахарном диабете 1 типа.....	129
3.10 Ультразвуковой коэффициент мониторинга изменений периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.....	135
3.11 Мониторинг изменений периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.....	141
3.12 Магнитно-резонансная оценка периферических нервов при сахарном диабете 1 типа в детском и подростковом возрасте	144
3.13 Радиомиксный анализ ультразвуковых изображений периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.....	147
Глава 4 ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА.....	158
Глава 5 ОБСУЖДЕНИЯ.....	159
ВЫВОДЫ.....	186
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	188
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	189
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	191
Приложение А. Оценка тактильной, болевой, температурной, вибрационной чувствительности методом NIS LL (Neuropathy Impairment Score Low Limb), шкалы TSS (Total Symptom Score, шкала общей оценки симптомов)	208

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу метаболических заболеваний с многочисленными патогенетическими факторами развития. Сопровождается хронической гипергликемией и занимает ведущее положение среди заболеваний 21 века. Наиболее значимой его особенностью является прогрессирующее распространение среди популяции и высокие риски развития осложнений. По данным И.И. Дедова и соавторов, динамика распространенности в России с 2010 по 2022 год при СД 1 типа составила от 146 до 191/ 100 тыс. населения, при СД 2 типа от 2036,2 до 3158,8 / 100 тыс. населения. Ежегодно СД является причиной смерти 2,4 /100 тыс. населения (СД 1 типа), 86,1/ 100 тыс. населения (СД 2 типа). Наиболее частой причиной смерти при СД остаются сердечно-сосудистые осложнения. К другим часто встречаемым осложнениям относят при СД 1 типа и СД 2 типа: нейропатию (41,3/ 23,7%), нефропатию (22,8/19,1%) и ретинопатию (28,9/12,3%) [1]. Несмотря на широкий спектр видов медицинской и социальной деятельности от просветительской работы с населением до высокотехнологичных методов лечения, включая внедрение инструментов цифрового мониторинга и контроля гликемии, вопрос осложнений СД сохраняет свою актуальность и требует разработки и внедрения в клиническую практику новых подходов и диагностических решений. Решений, направленных на регистрацию ранних предикторов, в том числе доклинических изменений периферических нервов при диабетической нейропатии, изменений гемодинамики ретробульбарных сосудов при диабетической ретинопатии. Решений, позволяющих вести неинвазивный, безболезненный инструментальный мониторинг динамических изменений экономически и технически доступными способами для широкого территориального распространения. Акцентирование внимания на ранних предикторах, на выстраивании пациент-ориентированных траекторий динамического наблюдения повысит эффективность персонализированного подхода и окажет прогностически благоприятное влияние на отдаленные результаты лечения детей и взрослых с СД.

Степень разработанности

В настоящее время вопрос ранней диагностики осложнений СД 1 типа (ретинопатии, нейропатии) у детей и подростков сохраняет свою актуальность. Диагностические алгоритмы, используемые в клинической практике детского возраста, характеризуются в большей степени субъективностью оценки, так как не все диагностические инструменты (оптическая когерентная томография (ОКТ), электронейромиография (ЭНМГ)) имеют широкое распространение в отдаленных регионах Российской Федерации. Современные методы УЗД совместно с цифровыми технологиями позволяют разрабатывать и внедрять новые диагностические подходы, основываясь на использовании методик доплерографии, эластографии, радиомиксном анализе. Библиографические данные, преимущественно зарубежных ученых, сообщают о высокой эффективности УЗИ в регистрации изменений гемодинамики ретробульбарного кровотока, в установлении изменений упругоэластических свойств периферических нервов при СД. Большое количество работ посвящено радиомиксному анализу медицинских изображений.

Однако несмотря на большую проработанность вопросов ранней диагностики осложнений СД, остаются ряд нерешенных вопросов и противоречий. В первую очередь обращает внимание малое количество исследований, посвященных вопросам диагностики осложнений у детей и подростков с СД 1 типа, в сравнении с СД 2 типа. Противоречия при ультразвуковой оценке гемодинамики ретробульбарного кровотока заключаются в определении сосудов предикторов с наиболее выраженными изменениями СД 1 типа. Остается нерешенным вопрос комплексной цифровой оценки ретробульбарного кровотока, с анализом всех сосудов. Противоречие при ультразвуковой эластографии периферических нервов заключается в отсутствии методики и стандартизации исследования, начиная от вида сканирования (поперечное или продольное) и заканчивая выбором локализации зоны исследования. Радиомиксный анализ медицинских изображений представлен в большей степени КТ- и МРТ-модальностями, исследовательских

работ с ультразвуковыми изображениями крайне мало, а посвященным заболеваниям периферических нервов – практически нет.

Таким образом, разработка безопасных, безболезненных, доступных, неинвазивных инструментов скрининга и мониторинга является актуальной задачей для клинической практики детского и подросткового возраста при СД 1 типа.

Цель работы

Установить морфофункциональные, клинико-метаболические параметры микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа у детей и подростков для разработки методологии ультразвукового исследования скрининга и мониторинга течения заболевания.

Задачи

1. Изучить особенности ретробульбарного кровотока при сахарном диабете 1 типа в детском и подростковом возрасте в зависимости от клинико-метаболических изменений.
2. Разработать методику исследования периферических нервов с применением ультразвуковой эластографии сдвиговой волны, с вычислением коэффициента для морфологической оценки нервов при динамическом наблюдении детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.
3. Определить закономерности изменений ультразвуковых характеристик периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от клинико-метаболических изменений.
4. Представить методологию ультразвукового скрининга и персонализированного мониторинга диабетической ретинопатии и нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.
5. Оптимизировать диагностический алгоритм диабетической ретинопатии и нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Научная новизна

– Впервые определены ультразвуковые параметры ретробульбарного кровотока и предикторы (периферическое сопротивление глазных артерий,

скорость кровотока центральных артерий сетчатки) доклинических изменений при диабетической ретинопатии у пациентов сахарным диабетом 1 типа в детском и подростковом возрасте с учетом вариабельности гликемии, длительности заболевания, показателей липидного спектра.

– Впервые разработана ультразвуковая интегральная шкала оценки риска развития ишемии сетчатки для скрининга и персонализированного мониторинга диабетической ретинопатии при сахарном диабете 1 типа в детском и подростковом возрасте.

– Определены ультразвуковые параметры морфологических изменений периферических нервов при диабетической нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от длительности заболевания, сопоставимые с показателями магнитно-резонансной томографии периферических нервов.

– Впервые разработан коэффициент «Ультразвуковой оценки периферического нерва» для неинвазивного скрининга и мониторинга изменений периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

– Впервые на основании радиомиксного анализа ультразвуковых изображений периферических нервов детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа выявлены текстурные изменения нервов и установлены ключевые дескрипторы патологического процесса, позволяющие представить ансамблированную модель.

– Разработан персонализированный подход к оценке и мониторингу диабетической ретинопатии и нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в детском и подростковом возрасте с использованием интегральной ультразвуковой шкалы, коэффициента «Ультразвуковая оценка периферического нерва» и текстурной оценки периферических нервов.

Методология и методы исследования

В основе методологии диссертационной работы – современные теоретические и практические основы отечественной и зарубежной лучевой диагностики и эндокринологии. Диссертационное исследование выполнялось в

несколько этапов с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов. Первоначально была изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная патогенезу, клиническим особенностям, диагностическим алгоритмам, применяемым в клинической практике выявления осложнений СД 1 типа (ДР, ДНП) у детей и подростков. Отдельным блоком были изучены современные методы математического анализа и УЗД, включающие доплерографию ретробульбарной области, эластографию сдвиговой волны, радиомиксный анализ. Были проанализированы библиографические данные и разработана методика эластографии сдвиговой волны периферических нервов. Следующим этапом был проведен системный анализ сравнительного блока клинико-инструментальных показателей у пациентов СД 1 типа и контрольной группы, который лег в основу разработки комплексных цифровых систем скрининга и мониторинга ДР и ДНП при СД 1 типа. Разработанная интегральная шкала оценки риска развития ишемии сетчатки при СД 1 типа, коэффициент «Ультразвуковой оценки периферического нерва» и модель радиомического анализа периферических нервов при СД 1 типа были определены в самостоятельный диагностический блок для оптимизации алгоритма динамического наблюдения детей и подростков СД 1 типа. Использование данного блока повысит процент выявления осложнений (ДР, ДНП) на более ранних стадиях, что окажет благоприятное влияние на результаты лечения и повысит качество жизни пациентов в отдаленной перспективе.

Положения, выносимые на защиту

1. Ультразвуковые гемодинамические характеристики ретробульбарного кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа взаимосвязаны с длительностью заболевания, вариабельностью гликемии, липидным спектром, параметрами офтальмоскопии и оптической когерентной томографией.
2. Ультразвуковые морфологические характеристики периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа взаимосвязаны с длительностью заболевания, с неврологическими нарушениями, сопоставимые с параметрами магнитно-резонансной оценки периферических нервов.

3. Методология ультразвуковых исследований с применением доплерографии, эластографии сдвиговой волны с расчетом значений интегральной шкалы, вычислением коэффициента «Ультразвуковой оценки периферического нерва» может быть использована для неинвазивного скрининга, персонализированного мониторинга диабетической ретинопатии и нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

4. Ансамблированная модель, основанная на радиомиксных показателях и параметрах ультразвуковой эластографии, определяет возможность разработки методологии оценки текстурных изменений периферических нервов и оптимизации алгоритма диспансерного наблюдения детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

5. Для персонализированного подхода ранней диагностики диабетической ретинопатии и нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в детском и подростковом возрасте возможно применение цифровой системы неинвазивной оценки ретробульбарного кровотока, периферических нервов с использованием радиомиксного анализа ультразвуковых изображений.

Практическая значимость

1. Предложен методический подход комплексной цифровой оценки ретробульбарного кровотока, основывающийся на ультразвуковых исследованиях ретробульбарных сосудов, сопоставлении результатов с инструментальными данными офтальмологических осмотров и клинико-метаболическими данными для скрининга и мониторинга диабетической ретинопатии у детей и подростков сахарным диабетом 1 типа.

2. Разработана методология ультразвукового исследования периферических нервов для комплексной цифровой оценки периферических нервов с использованием ультразвуковой эластографии седалищных и большеберцовых нервов на бедре, радиомиксного анализа ультразвуковых изображений большеберцовых нервов на лодыжке для скрининга и персонализированного мониторинга диабетической периферической нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

Личное участие

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления, методов исследования, формулировании цели и задач работы, разработке дизайна исследования, методического подхода в выполнении диссертации.

Личный вклад соискателя состоит в постановке следующих методик ультразвукового исследования: доплерография ретробульбарных сосудов; нативное исследование зрительных нервов; нативное исследование и эластография сдвиговой волны периферических нервов конечностей у детей и подростков. Автор лично провел анализ и оценку результатов ультразвукового исследования ретробульбарного кровотока и периферических нервов, сопоставление и поиск взаимосвязей показателей ультразвуковых исследований с клинико-лабораторно-инструментальными данными детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Соискателем разработана интегральная ультразвуковая шкала оценки риска развития ишемии сетчатки у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, коэффициент «Ультразвуковой оценки периферического нерва» для структурной оценки и мониторинга изменений периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа независимо от возраста. Автор принимал активное участие в создании базы данных, самостоятельно провел статистическую обработку и системный анализ полученного материала. Соискатель лично принимал активное участие в проведении всех ультразвуковых исследований детей и подростков, в обработке ультразвуковых изображений при радиомиксном анализе, в оценке и интерпретации полученных результатов.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на XV международном конгрессе Невском радиологическом форуме (г. Санкт-Петербург, 2024); на V (XXX) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, 2024); на научно-практической конференции детских эндокринологов Сибирского Федерального округа «Актуальные проблемы педиатрии и детской эндокринологии» (г. Томск, 2024); на региональной конференции лучевых диагностов Сибирского Федерального округа «Радиология

21 века: от рутинной рентгенодиагностики до искусственного интеллекта» (г. Томск, 2024); на III Российской конференции с международным участием «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины» (г. Новосибирск, 2024); на Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (г. Москва, 2024); на XVI международном конгрессе Невском радиологическом форуме (г. Санкт-Петербург, 2025); на VI Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2025: от мониторинга к управлению» (г. Новосибирск, 2025); на научно-практической конференции с международным участием «Инновации в эндокринологии – 2025» (г. Санкт-Петербург, 2025); на X (XXXI) Национальном конгрессе эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии» (г. Москва, 2025).

Соответствие паспортам специальностей

Диссертационное исследование соответствует паспорту и шифру научной специальности, направление подготовки:

3.1.25 Лучевая диагностика, лучевая терапия по направлениям: п. 1. «Диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики», п. 2. «Определение нормативных качественных и количественных параметров, оценка воспроизводимости результатов, получаемых с помощью методов лучевой диагностики», п. 3. «Определение информативности отдельных параметров (диагностических симптомов) и их сочетания (диагностических синдромов) для углубленного изучения этиологии, патогенеза, диагностики, эффективности лечения и исхода заболеваний, травм, патологических состояний и врожденных пороков развития (в том числе внутриутробно) с помощью методов лучевой диагностики», п. 10. «Разработка программ раннего и своевременного выявления заболеваний органов и систем организма, включая программы скрининга, с использованием методов лучевой диагностики», п. 11. «Использование цифровых технологий, искусственного

интеллекта и нейросетей для диагностики и мониторинга физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) с помощью методов лучевой диагностики»;

3.1.21. Педиатрия по следующим направлениям: п. 3. «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности» и п. 7. «Разработка методов и систем мониторинга, анализа, цифровизации процессов прогнозирования/моделирования изменений состояния здоровья детей с использованием искусственного интеллекта и нейросетей».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 25 работ, из них 13 статей в журналах, рецензируемых в рецензируемых журналах РФ, включенных в список Высшей аттестационной комиссии и индексируемых в международных реферативных базах данных и системах цитирования (Web of Science, Scopus), 1 патент на изобретение (свидетельство № 2829251), 2 базы данных (свидетельства № 2023622135, № 2023622250).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 209 страницах машинописного текста, содержит 36 таблиц, иллюстрирована 31 рисунком и состоит из введения, обзора литературы (первая глава), материала и методов исследования (вторая глава), результатов собственных исследований (третья глава), обсуждения (четвертая глава), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 124 источника, из которых 35 на русском и 89 на иностранных языках.

Внедрение результатов

Результаты исследования применяются в работе отделения ультразвуковой диагностики клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в учебном процессе кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в работе многопрофильного медицинского центра НИ НГУ «Университетский».

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Сахарный диабет (СД) – это социально-значимое заболевание, занимающее лидирующее положение среди всемирных проблем в области здравоохранения 21 века, включая сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа). Данное метаболическое заболевание обладает свойствами хронического течения, широкого распространения в популяции, высокими рисками развития осложнений, приводящих к ранней инвалидизации пациентов.

Распространение в популяции приобретает пандемический характер. Данные международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) сообщают о регистрации 463 млн человек с СД, этот показатель превышает ранние прогнозы прироста. Специалисты предполагают увеличение количества пациентов к 2045 году до 700 млн человек, что соответствует увеличению на 51% [1]. В Российской Федерации за последние 10 лет количество пациентов увеличилось по данным федерального статистического наблюдения на 43,9 % [2]. Общее количество (распространенность) пациентов с СД по данным реестров в России к 2022 году составило 5 168 896 (3,5% от населения страны), из них 5 112 668 – взрослые (4,4% взрослого населения) [3]. Специалисты Эндокринологического научного центра утверждают, что реальные цифры числа пациентов с СД значительно превышают зарегистрированные случаи и, более вероятно, речь идет о 9 млн человек в Российской Федерации (6% от всего населения) [3].

Количество пациентов с СД в возрасте до 20 лет в мировой популяции, по данным IDF, составляет не менее 1,5 млн человек, среди них количество случаев СД 1 типа, выявленных впервые за 2021 г., – 108 тыс. человек [4]. В России заболеваемость увеличилась от 19,1 в 2014 году до 27,2 случаев в 2023 году на 100 000 детей и подростков, ежегодный прирост заболеваемости составил 4,9%, с относительной стабилизацией заболеваемости в последние 3 года на уровне 26,5–27,2 случая на 100 000 детей [5]. Распространенность увеличивалась равномерно от 238,6 в 2014 году до 374,2 случая в 2023 году на 100 000 детей, с

ежегодным приростом 6,3%. Всего к 2023 году было зарегистрировано 61 318 детей и подростков с СД 1 типа. В Томской области на 1 января 2023 года зарегистрировано в реестрах 359 детей и подростков с СД 1 типа [5].

Несмотря на современные подходы лечения СД, развитие диагностических методов, внедрение новых алгоритмов высокочувствительного мониторинга, активное привлечение цифровых технологий и искусственного интеллекта, вопрос прогностически неблагоприятного влияния хронической гипергликемии сохраняет свою важность и высокую актуальность. Именно хроническая гипергликемия является центральным пусковым звеном сосудистых изменений, с формированием различных осложнений органов и тканей. Осложнения сахарного диабета являются ключевой причиной снижения качества жизни пациентов, в первую очередь пациентов детского и подросткового возраста [6, 7].

Особенностью осложнений СД является длительный период развития и прогрессирования с низким уровнем клинических проявлений, пациенты не мотивированы на обращение за медицинской помощью, что приводит к потере «временного окна» возможных обратимых изменений и сопровождается снижением качества жизни, ранней инвалидизацией. К сосудистым осложнениям СД, кроме сердечно-сосудистых заболеваний, относят диабетическую ретинопатию (ДР), нефропатию (ДН), нейропатию (ДПН) [8–12]. ДР, ДН, ДПН требуют предельного внимания, прогрессирование осложнений приводит к слепоте, почечной недостаточности, полинейропатии и оказывает прямое влияние на длительность и качество жизни пациентов СД, особенно детского и подросткового возраста [10, 12–15]. W. Crasto, V. Patel утверждают, что сосудистые осложнения связаны между собой и развитие ДР, ДН, ДПН, может являться предикторами сердечно-сосудистых заболеваний [16, 17]. Авторы I. Pearce, R. Simó проанализировали 70 исследований развития сосудистых осложнений СД, которые подтверждают наличие значимой связи развития ДР с другими сосудистыми осложнениями, в первую очередь с ДПН, тяжесть и прогрессирование ДР, по их мнению, повышает риск развития других осложнений [18]. Приведенные данные

свидетельствуют о необходимости комплексной оценки и скоординированного подхода к ведению пациентов с сосудистыми осложнениями СД [18].

Основными факторами риска развития осложнений считают длительность СД, уровень гликированного гемоглобина, плохой контроль вариабельности гликемии, дислипидемию, возраст пациента [19].

Профилактика осложнений сахарного диабета является первостепенной задачей здравоохранения. Внедрение цифровых технологий неразрывно связано с развитием новых методов скрининга, диагностики и лечения. Одним из наиболее современных направлений являются сенсорные технологии мониторинга уровня глюкозы, включающие непрерывный мониторинг гликемии, неинвазивный мониторинг, флеш-мониторинг, сенсоры для имплантации [20]. Оценка вариабельности гликемии, по мнению многих ученых, служит наиболее эффективным инструментом контроля СД [21, 22]. Непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) с высокой точностью характеризует уровень глюкозы в течение суток путем вычисления стандартизированных показателей: время нахождения в целевом диапазоне (ВЦД, %), время выше целевого диапазона (ВВД, %), время ниже целевого диапазона (ВНД, %). Данные показатели отражают закономерности, длительность и частоту изменений глюкозы, что имеет определяющее значение для корректировки инсулинотерапии, внесения изменений в физическую активность, образ жизни [22]. Оценка показателей гликемического контроля с помощью устройств ФМГ (флэш-мониторинга гликемии) высокочувствительна и позволяет выявить связь с развитием сосудистых осложнений [20–22].

1.1 Диабетическая ретинопатия у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Диабетическая ретинопатия – это нейромикрососудистое заболевание сетчатки, вызванное гипергликемией, которое является наиболее распространенным из сосудистых осложнений сахарного диабета 1-го и 2-го типа. Эпидемиологические данные 2015 года свидетельствуют о 145 млн человек с ДР,

из них 45 млн с высокими рисками утраты зрения, показатели 2022 года свидетельствуют о ДР у 103 млн человек (22% пациентов с СД), из них 28 млн с угрожающим снижением зрения (6%) [3, 8, 23]. Несмотря на снижение абсолютных показателей количества пациентов с ДР в последние годы, прогнозы на ближайшие 25 лет предполагают увеличение абсолютного числа пациентов с ДР до 160 млн, из них 45 млн с угрозой потери зрения, 28 млн с рисками развития клинически значимого макулярного отека [23]. В России ДР занимает 2-е место по частоте встречаемости среди осложнений СД [2, 6, 8]. Федеральная статистическая отчетность 2021 года указывает 433 868 пациентов с ДР (на 100 000 тыс. населения), что составляет 8,5% от зарегистрированных случаев СД. Детей и подростков от 0 до 17 лет насчитывается 889 случаев с ДР (2,9% на 100 000 тыс. населения). Распространенность ДР в регионах Российской Федерации характеризуется высокой вариабельностью [3, 5].

Патогенез ДР сложный, характеризуется влиянием многих факторов, не все аспекты полностью изучены. Основную роль в патогенезе развития ДР отводят окислительному стрессу, который запускает каскад метаболических нарушений с повышенной продукцией и повреждающим действием активных форм кислорода на сетчатку. Высокая метаболическая активность сетчатки делает ее уязвимой к воздействию агрессивных факторов, к включению антиоксидантных путей, что приводит к ее частичному повреждению с дальнейшим развитием нейродегенеративных и сосудистых нарушений, с изменением проницаемости сосудистой стенки и дальнейшим развитием ишемии сетчатки [23, 24].

К значимым факторам развития ДР относят длительность СД, частоту гликемического контроля, уровень гипертензии и дислипидемии [13, 25, 26, 27]. Пациенты с ДР больше всего опасаются потерять зрение. Исследователи Solomon SD и Simó-Servat O. утверждают, что ДР является наиболее частой причиной слепоты в возрасте 20–74 лет в развитых странах [25, 28]. Потеря зрения обусловлена рядом изменений – в первую очередь развитием макулярного отека за счет повышенной проницаемости сосудов и изменением перфузии капилляров. Вторым по частоте фактором является при пролиферативной форме ДР (ПДР)

образование новых кровеносных сосудов с мелкими кровоизлияниями, с сокращением фиброзной ткани и последующей тракционной отслойкой сетчатки и гемофтальмом. Все эти изменения сетчатки сопровождаются повреждением и гибелью нейронов, и потерей зрения [25].

Обследование пациентов с сосудистыми осложнениями включает широкий спектр исследований с различной чувствительностью, специфичностью и точностью.

В диагностическом процессе ДР используют офтальмоскопию, биомикроскопию, ретинальные фотографии, ультразвуковые исследования, оптическую когерентную томографию, флуоресцентную ангиографию глазного дна (ФАГ) с целью оценки глазного дна, состояния ретинальных сосудов.

Офтальмоскопия и биомикроскопия являются высокочувствительными методами диагностики ДР и диабетического макулярного отека (ДМО). Офтальмоскопия с расширенным зрачком при легкой форме непролиферативной ДР (НПДР) определяет микроаневризмы, при умеренной НПДР – участки с точечными и пятнистыми кровоизлияниями, твердые и мягкие экссудаты. Тяжелая форма НПДР сопровождается более выраженными изменениями, регистрируются участки интравитреального кровоизлияния (более 20 в каждом квадранте), вычерчивается четкий рисунок вен, появляются интравитреальные микрососудистые аномалии. Проллиферативная ДР (ПДР) сопровождается зонами неоваскуляризации, преретинальными кровоизлияниями, кровоизлияниями в стекловидное тело. ДМО без вовлечения центра макулы характеризуется при офтальмоскопии утолщением сетчатки в области желтого пятна без вовлечения центральной области макулы, ДМО с вовлечением центра макулы сопровождается распространением утолщения на центральную область макулы [8]. К преимуществам офтальмоскопии и биомикроскопии относят возможность определять более выраженные стадии ДР с участками кровоизлияний, экссудатами, регистрировать отек макулярной зоны, с определением его высоты и пространственной распространенности. Более слабые позиции офтальмоскопия показывает в диагностике доклинических изменений глазного дна, включая

выявление микроаневризм сетчатки, а также определение четких границ локализации макулярного отека. В отличие от оптической когерентной томографии офтальмоскопия и биомикроскопия не позволяют провести дифференциальную диагностику диабетического макулярного отека от возрастной макулодистрофии (ВМД). Ранние признаки ДР сопровождаются микроаневризмами, снижением плотности сосудов, увеличением фовеолярных аваскулярных зон, которые плохо лоцируются при офтальмоскопии, но могут быть четко определены при ОКТ. Несмотря на относительно высокую стоимость оборудования, ОКТ относится к наиболее точным методам оценки сетчатки, позволяет получить изображение трех ретинальных капиллярных сплетений (поверхностного, промежуточного и глубокого), произвести измерение площади фовеолярной аваскулярной зоны и сосудов макулы, оценить утолщение, характерное для интравитреального отека, а также выявить диабетическую макулярную ишемию (ДМИ) при отсутствии диабетического макулярного отека и пролиферативной диабетической ретинопатией [29–31]. К основным ограничениям ОКТ относят стоимость оборудования, стоимость исследования, длительность исследования, особенно при полном сканировании всех слоев ретинальных сплетений, что не позволяет отнести метод к скрининговым инструментам диагностики ДР в детском возрасте.

Ретинальная фотография (мидриатрическая и немидриатрическая) – это метод с высокой чувствительностью и специфичностью, зарекомендовавший себя как метод скрининга клинически значимой ДР. Преимуществом метода является возможность применения в условиях телемедицины, с вовлечением большого количества пациентов, проживающих в разных регионах РФ. К недостаткам относят невозможность сделать снимок пациентам с помутнением прозрачности сред, что характерно для глаукомы и тяжелой формы катаракты, а также влияние мидриаза на качество снимков. Сравнение двух видов ретинографии показывает более высокую диагностическую точность мидриатрической ретинографии в результате меньшего влияния мидриаза на качество прочтения снимков, но большую вероятность развития осложнений при расширении зрачка, необходимую для мидриатрической фотографии [9]. Malerbi FK провели сопоставление

результатов офтальмоскопии и ретинографии при диагностике ДР у пациентов с СД 1 типа, определили статистически значимое согласие результатов офтальмоскопии с мидриатрической ретинографией и лишь умеренное согласие с немидриатрической. Авторы столкнулись с проблемой плохого мидриаза левого глаза вследствие рефлекторного сужения после вспышки на правом глазу и выступают против стратегии скрининга ДР с использованием стандартной немидриатрической ретинографии. Стоимость широкоугольной ретинографии не позволяет использовать ее в качестве метода скрининга [32].

Флюоресцентная ангиография – метод с высокой диагностической точностью, позволяющий регистрировать сосудистый кровоток в сетчатке и определять изменения глазного дна, оценивать проницаемость ретинальных сосудов, выявлять окклюзии и зоны ишемии сетчатки с дифференцировкой микроаневризм от геморрагий. Метод относится к дорогостоящим, требует введения контрастного вещества и может быть использован для регистрации более ранних изменений сетчатки при ДР. Применение метода позволяет более точно определить объем лазерного лечения, которое является основным методом лечения при ПДР и диабетическом макулярном отеке [28, 33, 34]. Ограничениями метода являются инвазивность, отсутствие возможности дифференцировать и количественно рассчитать сосудистый компонент поверхностного капиллярного сплетения и глубокого капиллярного сплетения, а также трудоемкость исследования [29, 35].

Такие методы, как офтальмоскопия, биомикроскопия, ретинальные фотографии в большей степени используются как методы скрининга макулярного отека, средней и тяжелой форм НПДР, ПДР, которые представляют угрозу потери зрения у пациентов с СД. Точность методов снижается при регистрации изменений сетчатки на ранних стадиях НПДР, нецентрального макулярного отека [8, 9]. Методы ОКТ, ФАГ относятся к наиболее высокоточным диагностическим инструментам ДР, включая ранние доклинические изменения сетчатки. Технические особенности выполнения, длительность исследования, стоимость исследования не позволяют отнести данные методы к скрининговым инструментам

ДР, включая детский и подростковый возраст. На сегодняшний день продолжается поиск новых подходов, новых инструментов оценки первичных, доклинических, слабовыраженных изменений структуры сетчатки, нарушений гемодинамики сетчатки при СД, в первую очередь у пациентов молодого возраста.

У детей и подростков при СД 1 типа в настоящее время в стандарт диагностики ДР входят: консультация врача-офтальмолога, включающая визиометрию, биомикроскопию глазного дна, офтальмоскопию при расширенном зрачке и биомикрофотографию глазного дна с использованием фундус-камеры, которая проводится через 5 лет после дебюта заболевания с частотой 1 раз в год до возникновения диабетической ретинопатии [3, 8].

Последние 10 лет ультразвуковые исследования широко внедрены в фундаментальном аспекте в диагностику патологических состояний разных органов и систем. Активное развитие обусловлено прежде всего безопасностью ультразвуковых исследований, отсутствием лучевой нагрузки, возможностью получения высокоточных данных, возможностью ведения динамического наблюдения, что особенно актуально для детского возраста. Техническое развитие УЗИ включает использование высокочастотных датчиков 17–24 мГц с перспективой получения изображения нативного УЗИ с высоким разрешением, цветового доплеровского картирования и недоплеровской микрососудистой васкуляризации (режим SMI, B-Flow) для регистрации кровотока в сосудах самого малого диаметра с низкой скоростью кровотока. УЗИ глазного яблока и орбиты является высокоинформативным методом, на результаты которого не влияет помутнение прозрачности сред глаза, что является преимуществом в диагностике патологических процессов в ретробульбарной зоне.

Ультразвуковая доплерография сосудов глаза и орбиты используется для оценки гемодинамики кровотока в ретробульбарном пространстве, в отличие от методов ОКТ, ФАГ, ретинальной фотографии, которые регистрируют изменения кровоснабжения по ретинальным сосудам на глазном дне [8, 9, 36, 37]. Методы ультразвуковой доплерографии позволяют оценить спектр кровотока, измерить скорость кровотока и индекс периферического сопротивления по центральным

артериям сетчатки (ЦАС), по центральным венам сетчатки (ЦВС), по задним коротким цилиарным артериям (ЗКЦА), по глазным артериям (ГА), по верхним глазным венам (ВГВ). Особую значимость представляет собой оценка ретробульбарного кровотока при нарушении прозрачности сред, которое возникает при помутнении хрусталика, гемофтальме, деструкции и фиброзе стекловидного тела. Изменения ретинального кровотока глазного дна и ретробульбарного кровотока взаимосвязаны, например окклюзия ретинальных артерий сопровождается снижением скоростей кровотока по ЦАС [38]. ДР сопровождается изменениями гемодинамики глаз по данным ультразвуковой доплерографии, меняются как скорости ретробульбарного кровотока, так и индексы периферического сопротивления [17, 39, 40]. В первую очередь регистрируют изменения по ЦАС, ЗКЦА, ГА. Многие ученые считают, что УЗИ ретробульбарного кровотока информативно для оценки ретинального кровотока при ДР, и отмечают наличие взаимосвязи прогрессирования ДР и изменения гемодинамических показателей по ретробульбарным артериям [38, 41–45].

Данные литературы свидетельствуют о гемодинамических изменениях ретробульбарного кровотока разной степени выраженности у пациентов с СД, наибольшее количество авторов регистрируют снижение скорости кровотока и повышение периферического сосудистого сопротивления по ЦАС, ЗКЦА, ГА у взрослых пациентов с ДР [42, 46, 47]. Информация о кровотоке сосудов орбит в детском возрасте представлена в значительно меньшем объеме, что может свидетельствовать о сложностях выполнения доплерографии сосудов данной локализации у детей, особенно дошкольного возраста.

Исследователи Д.Б. Бабаева, М.М. Шишкин при оценке регионарной гемодинамики у пациентов с пролиферативной формой ДР с изменениями в области макулы, с тракционными отслойками сетчатки определили значимое снижение скоростных показателей ретробульбарного кровотока, в большей степени по ЦАС, ЗКЦА и меньшей – по ГА [46].

Авторы Т.Н. Киселева, М.С. Зайцев, К.А. Рамазанова установили значимое снижение скоростей кровотока и увеличение периферического сопротивления в

ГА, ЦАС, ЗКЦА у пациентов с непролиферативной ДР, они определили критерии риска прогрессирования пролиферативной ДР как наличие выраженного дефицита кровотока в ЦАС и ГА [38]. В своей работе Т.Н. Киселева, М.С. Зайцев, К.А. Рамазанова привели данные ранних исследований G. Yilmaz Ovali, которые регистрировали увеличение скоростей кровотока и уменьшение периферического сопротивления по ГА при СД 1 типа у детей и подростков без признаков ДР, а A. Menddivil, T.Kawagishi и соавт., J. MacKinnon и соавт. регистрировали снижение скорости кровотока в ЦАС, ГА и повышение периферического сопротивления в ЦАС с более выраженными изменениями при прогрессировании ДР [38].

Ozates S., Derinkuyu BE. провели оценку изменений параметров гемодинамики по ГА у детей СД 1 типа в первый год после установления диагноза без ДР и выявили статистически значимое снижение скорости кровотока и повышение индекса периферического сопротивления (RI) в ГА у пациентов с СД 1 типа без ДР. Повышение периферического сопротивления авторы связывают с изменениями сосудистой стенки, утолщением базальной мембраны, отложением гиалина, изменением ее состава – все это является начальными сосудистыми изменениями на ранних стадиях СД. Ученые отмечают, что, несмотря на снижение и нормализацию уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1C), изменения глазной гемодинамики регистрировали уже на 11-ом месяце течения СД. Авторы предполагают потенциальную возможность использования параметров гемодинамики глазного кровотока для оценки рисков развития сосудистых изменений у пациентов юного возраста [43].

Madhpuriya G., Gokhale S. исследовали гемодинамические изменения ретробульбарного кровотока у пациентов с СД с ДР и без ДР с учетом данных офтальмоскопических исследований и получили достоверное повышение индекса периферического сопротивления по ГА, ЦАС, ЗКЦА и снижение скоростных показателей по ЦАС, ЗКЦА у пациентов с СД, в большей степени с ДР. Учитывая литературные данные офтальмоскопических исследований ДР и данные собственных исследований, G. Madhpuriya, S. Gokhale утверждают, что гемодинамические изменения ретробульбарного кровотока, указывающие на

ишемии и недостаток перфузии, появляются намного раньше сосудистых изменений, регистрируемых на глазном дне, и предполагают возможным использование индекса периферического сосудистого сопротивления для диагностики ДР, особенно в случаях помутнения стекловидного тела [42].

Ученые К. Divya, V. Kanagaraju, B. Devanand изучали изменения ретробульбарного кровотока у пациентов с СД, выделяя группы с легкой и умеренной непролиферативной ДР (группа 1) и группы непролиферативной и пролиферативной ДР (группа 2). Исследователи зарегистрировали значимое повышение индекса периферического сосудистого сопротивления в ГА у пациентов разных форм ДР и устойчивое снижение скорости кровотока по ЦАС у пациентов выраженной ДР (группа 2), они связывают эти изменения с нарушением хориоидального кровотока. Снижение скорости кровотока по задним цилиарным артериям (ЗЦА) у пациентов с легкой и умеренной непролиферативной ДР, с учетом литературных данных, свидетельствующих о снижении хориоидального кровотока на ранних стадиях ДР, регистрируемых лазерной доплеровской флюоуметрией, оптической когерентной томографией, позволило авторам подтвердить гипотезу о нарушениях хориоидального кровотока на ранних стадиях ДР. В работе широко представлены данные исследований ретробульбарного кровотока у детей и взрослых с 1998 по 2012 год учеными из Японии, Шотландии, Словении, Турции, Австралии, Ирана, Индии, большинство исследователей сообщают о повышении периферического сосудистого сопротивления в ГА, ЦАС при тяжелой форме ДР, по скоростным показателям кровотока в ЦАС и ГА авторы имеют расхождение при НПДР и ПДР. К. Divya, V. Kanagaraju, B. Devanand по результатам своих исследований делают вывод о пользе использования индекса периферического сосудистого сопротивления для ранней диагностики ДР и скоростных показателей для оценки риска развития тяжелой формы ДР [41]. Также в ранних исследованиях Yilmaz Ovali G., Ersoy B., Tuncyurek O. установили понижение периферического сопротивления и повышение скорости кровотока в глазной артерии у детей и подростков с СД 1 типа в первые 5 лет заболевания и связывают эти изменения с развитием сосудистой ригидности [48].

Исследователи M. Khatri, S. Saxena, M. Kumar оценили изменения индекса периферического сосудистого сопротивления ЦАС у пациентов с СД 2 типа без ДР, с НПДР, ПДР с учетом состояния глазного дна, оцениваемого офтальмоскопическими методами исследования. Авторами было обнаружено прогрессирующее увеличение периферического сосудистого сопротивления ЦАС, связанное с увеличением степени нарушения эллипсоидной зоны, увеличением толщины центрального субполя, средней кубической толщины и уменьшением толщины слоя нервных волокон сетчатки (по данным спектральной оптической компьютерной томографии), что соответствует нарастанию тяжести ДР. Khatri M., Saxena S., Kumar M. считают индекс периферического сосудистого сопротивления ЦАС может быть использован как надежный, неинвазивный биомаркер тяжести ДР в оценке состояния ретробульбарного кровотока при динамическом наблюдении [47].

Pauk-Domańska M., Wilczewska A., Jaguś D. провели исследование изменений кровотока ГА и ЦАС при СД 1 типа без ретинопатии и с начальными признаками непролиферативной ретинопатии у пациентов в молодом возрасте. Ученые определили значимое снижение скорости кровотока по ЦАС у пациентов с СД 1 типа, зависимое от гликемического контроля. Авторы убеждены в перспективе использования ультразвуковой доплерографии сосудов глазницы у пациентов с СД 1 типа в качестве предиктора ранних сосудистых нарушений [49].

Результаты исследований, несмотря на накопленный опыт, сохраняют противоречивость, требуют решения ряда открытых вопросов. Какие изменения гемодинамики ретробульбарных сосудов характеризуют развитие ишемии сетчатки в детском и подростковом возрасте при СД 1 типа. Не определены ультразвуковые гемодинамические паттерны доклинических проявлений ДР и ранних проявлений НПДР. Как влияют факторы риска, а именно длительность СД 1 типа, уровень гликированного гемоглобина, вариабельность показателей гликемии, вариабельность показателей липидного обмена на ультразвуковые параметры гемодинамики ретробульбарных сосудов у пациентов с СД 1 типа молодого возраста. Открытым остается вопрос изменения размеров и структуры

зрительного нерва у детей и подростков с СД 1 типа. Не определен гемодинамический ретробульбарный континуум ультразвукового мониторинга ишемии сетчатки у детей и подростков с СД 1 типа, включающий параметры зрительного нерва и ретробульбарных сосудов, который можно использовать как надежный инструмент персонализированного динамического наблюдения сосудистых нарушений сетчатки.

1.2 Диабетическая периферическая нейропатия у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Диабетическая периферическая нейропатия является дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатией, характеризуется нейродегенеративным поражением длинных нервных волокон и относится к одному из наиболее частых осложнений СД [50]. Эпидемиологические показатели распространенности широко варьируют, по данным Государственного регистра на 01.01.2023 года, ДПН зарегистрирована у 41,3% пациентов с СД 1 типа, и 23,7% с СД 2 типа [2]. Регионы РФ характеризуются колебаниями от 0,1 до 67,2% при СД 1 типа и от 0,1 до 42,4% при СД 2 типа [50]. Ученые S. Narayan, A. Goel, A.K. Singh в своих исследованиях сообщают о частоте встречаемости ДПН в отдельных популяциях до 50% и предполагают возможность более широкого распространения [51, 52]. ДПН сопровождается повреждением периферических нервов, в большей степени нижних конечностей, с прогрессирующим снижением чувствительности, вплоть до полной потери, жжением, болями разной интенсивности, развитием вегетативной дисфункции [52]. Болевая форма ДПН значительно ухудшает качество жизни пациентов и, по данным Дедова И.И., является наиболее частой причиной госпитализаций в РФ [2]. Длительное бессимптомное течение создает предпосылки к потере времени для обратных изменений, влечет за собой частую травматизацию конечностей, появление трофических изменений кожных покровов и является основной причиной развития «синдрома диабетической стопы» с

необходимостью ампутации нижних конечностей и дальнейшей инвалидизации пациентов [51, 53].

Патогенез ДПН носит многофакторный характер, точный механизм на сегодняшний день остается неизвестным и предполагаются разные теории. Первичную роль отводят длительной гипергликемии, которая запускает метаболический каскад реакций, включающий повышение активности полиолов, увеличение количества продуктов гликирования, избыточного высвобождения цитокинов, активации протеинкиназы C, чрезмерного окислительного стресса, данные метаболические реакции являются центральным звеном сосудистых осложнений СД [54, 55]. Реакции приводят к повреждению эндоневральных сосудов с утолщением стенок и разрушением эндотелиальных клеток, развитием ишемии, функциональными и структурными изменениями нервов. S. Yagihashi и соавт. в ранних исследованиях 2011 г. высказали мнение о роли анатомической особенности кровоснабжения периферических нервов за счет транспериневральных артериол, прободающих периневрий на пути к эндонервию, со слабой ауторегуляцией, формирующей уязвимость нерва к ишемии [54]. Учитывая большую длину аксонов, нарушение кровоснабжения способствует первичному развитию дистальной сенсорной дегенерации нервных волокон с потерей аксонов и эндоневральной микроангиопатией. В дальнейшем поражаются все участки периферических нервов, включая миелинизированные и немиелинизированные нервные аксоны, перикарион, нервные сосуды и глиальные клетки [55, 56]. Важным аспектом является тесная связь с другими сосудистыми осложнениями, а именно с диабетической ретинопатией, нефропатией, что подчеркивает сосудистый механизм развития осложнений, триггером которых является гипергликемия [50]. Также ученые обращают внимание на многофакторность в патогенезе развития ДПН, в первую очередь оксидативный стресс, метаболические нарушения с развитием воспаления и дальнейшим дегенеративным изменением структуры нервных волокон [50, 57].

Диагностика ДПН основывается на оценке клинико-инструментальных данных. Клинические проявления обусловлены формой ДПН. Консенсус

Американской диабетической ассоциации по ДПН (2017) выделяет ДПН с первичным поражением тонких волокон, ДПН с поражением толстых волокон (наиболее редкая) и смешанную форму (более частая) [52]. Наличие или отсутствие неврологической симптоматики определяет стадию ДПН. Субклиническая ДПН (бессимптомная) характеризуется отсутствием жалоб на неврологический дефицит, нарушения чувствительности, но имеет снижение проводимости по данным электрофизиологических исследований. Симптомные ДПН более часто развиваются в нижних конечностях, симметричные – первично возникают на дистальных участках, сначала поражаются тонкие волокна, позднее – толстые [50].

Клинические рекомендации РФ включают ежегодные осмотры неврологом детей старше 11 лет и при длительности СД 1 типа более 2 лет. Клинические осмотры включают оценку тактильной, болевой, температурной и вибрационной чувствительности и проводятся не позднее 5 лет от дебюта заболевания и не реже 1 раза в год [58].

Чувствительность периферических нервов исследуют первоначально на дистальных участках, постепенно перемещаясь к проксимальным зонам с определением уровня неврологических нарушений. Исследуют тонкие и толстые волокна, в первую очередь нижних конечностей. Тонкие волокна нервов исследуются с использованием тестов температурной и болевой чувствительности. Температурную чувствительность исследуют при температуре помещения 20–23 градуса путем трехразового сменного касания 1-го пальца стопы цилиндром из двух частей (холодной, теплой) и одного ложного касания. При даче пациентом двух и более верных ответов температурная чувствительность считается неизменной, ошибочные ответы (два и более) соответствуют нарушению температурной чувствительности. Болевая чувствительность оценивается путем касания тупой иглой тыльной поверхности 1-го пальца или дистальной головки 1-й плюсневой кости стопы. Касание проводят три раза со сменой концов иглы (острый, тупой) и один раз без смены (ложное касание). Чувствительность считается нормальной при двух и более верных ответах пациента, ошибочные ответы (два и более) интерпретируются как нарушения болевой чувствительности.

Анализ толстых волокон проводят измерением вибрационной и тактильной чувствительности. Вибрационную чувствительность исследуют с использованием камертона 128 Гц или биотензиометра с регистрацией вибрационного порога, как среднего числа из трех измерений. Неизменная вибрационная чувствительность считается при значении камертона 128 Гц больше 6 и при значении биотензиометра менее 10. Тактильную чувствительность проверяют с применением преимущественно 10-граммового монофиламента или теста касания (Ипсвич тест) в трех точках на стопе с трехразовым проверочным касанием и одним дополнительным (ложным). Чувствительность считается сохраненной при двух и более верных ответах пациента о касании, порог чувствительности устанавливается с уровня, на котором пациент начинает чувствовать касание монофиламента [50].

Золотым стандартом инструментальной диагностики периферических нервов являются электрофизиологические исследования, характеризующие функциональные свойства нервов (крупных и мелких стволов). Электронейромиография (ЭНМГ) обладает высокой информативностью и позволяет оценить наличие или отсутствие блока проведения, а также определить скорость проведения биоэлектрического импульса по мышечному и нервному волокну. Процессы демиелинизации оболочек нерва и атрофии аксонов приводят к снижению функциональных свойств нерва, что проявляется при ЭНМГ изменениями проведения биоэлектрического импульса [55, 56, 59–61]. Ученые Walter-Höliner I, Barbarini D.S., Lütschg J. провели неврологическую и электрофизиологическую оценку периферических нервов детям с СД 1 типа с шагом осмотров 5 лет. Выявляемость ДПН по неврологическому осмотру исходно составила 13,2%, через 5 лет – 34,2%, электрофизиологический осмотр показал ДПН первично у 31,6% пациентов, через 5 лет – у 63,2%. Наиболее выраженные изменения выявлены по большеберцовому нерву. Авторы считают, что ДПН у детей и подростков характеризуется быстрым распространением, а также сообщают о недостаточности неврологических осмотров и необходимости электрофизиологической оценки ранних субклинических изменений

периферических нервов [62]. Najas G., Kissova наблюдали за развитием ДПН у молодых пациентов в течение 10 лет и определили увеличение распространения ДПН с 24,2 до 62,9%, субклинические признаки увеличились с 17,7 до 46,8%, а клинические 6,5–16,1%. Наиболее значимые изменения проводимости были определены по икроножному нерву, менее значимые – по малоберцовому нерву. Результаты исследования подтверждают прогрессивное распространение ДПН у пациентов с СД с более частым развитием субклинической стадии, с более ранним нарушением сенсорной проводимости и более поздним – двигательной [19]. Исследователи Singh I., Reddy C., Saini A.G. оценивали распространенность ДПН у детей среднего возраста 7 лет и длительностью СД четыре года. Клинико-неврологическая оценка с исследованием ахиллова рефлекса, вибрации, боли и температурной чувствительности не выявила признаков ДПН у пациентов. Оценка проводимости показала наличие субклинической ДПН у 18,2% пациентов с преобладанием двигательных нарушений, чаще по малоберцовому нерву, затем большеберцовому нерву. По типу поражения наиболее часто регистрировали смешанный тип, затем аксональный и в малом количестве демиелинизирующий. Авторы считают, что субклиническая ДПН развивается уже на 2-ом году заболевания, и рекомендуют ежегодное проведение скрининга на ДПН с использованием электрофизиологических исследований [63]. Abo Hola AS при оценке ДПН у детей с СД 1 типа установили наиболее выраженные снижения электрофизиологической проводимости по заднему большеберцовому и икроножному нервам. Распространенность ДПН в исследовании составила 24%. Авторы указывают на сложности исследований, обусловленные отказом родителей в проведении электрофизиологических исследований, что значительно ограничило количество пациентов в исследовании [64]. Rasmussen VF в системном обзоре с использованием метаанализа установили распространенность ДПН по данным нейрофизиологических тестов крупных и мелких волокон 12–62%, на основании электрофизиологических обследований – 10–57%. Высокую распространенность по нейрофизиологическим тестам исследователи объясняют методологическими и инструментальными различиями при исполнении. Авторы убеждены в большей

диагностической точности электрофизиологических исследований, особенно при диагностике субклинической формы ДПН. И несмотря на дискомфорт при их проведении, точность исследования позволяет рекомендовать ежегодный скрининг ДПН. Библиографические источники свидетельствуют о более низкой диагностической точности неврологических исследований тактильной, температурной, вибрационной чувствительности выявления ДПН в сравнении с электрофизиологическими методами, особенно при диагностике субклинической формы ДПН [63].

Несмотря на эффективность, ЭНМГ имеет ограничения, такие как инвазивность, операторозависимость, влияние на результат сторонних факторов, температуры и влажности кожи [55, 56]. Narayan S. и Wang C. с соавторами сообщают о возникающих сложностях при регистрации нарушений проведения импульса по мелким волокнам периферических нервов, особенно на ранней субклинической стадии ДПН [66, 67]. Также обращает внимание отсутствие единого мнения у исследователей о локализации нервов с наибольшими первичными изменениями проводимости, ученые Hajas G., Kissova указывают икроножный нерв, Singh I., Reddy C., Saini A.G. – малоберцовый, Abo Hola A.S. – задний большеберцовый, P. Gencpinar – срединный и большеберцовый [19, 63, 64]. Данный факт отражает сложность, неоднозначность функциональной оценки периферических нервов и необходимость комплексного подхода, включающего оценку морфологической структуры нервов.

Из лучевых методов лидирующие позиции занимает ультразвуковая диагностика (УЗД) как метод неинвазивный, безопасный, не имеющий лучевой нагрузки [16]. Высокая диагностическая точность ультразвукового исследования позволяет проводить многократные исследования при динамическом наблюдении пациентов. Появление высокочастотных датчиков до 24 МГц создало возможность получения изображений с высоким разрешением, что явилось ключевым элементом в визуальной оценке нерва при нативном УЗИ [68]. Серошкальное нативное УЗИ дает информацию о целостности волокна периферического нерва на большом протяжении, о наличии анатомических особенностей строения, позволяет

измерить площадь поперечного сечения (ППС) и определить структуру с высокой детализацией, до отдельных фасцикулов, пери- и эпинеурия [69–71]. Дополнительно УЗИ используется для исключения сопутствующих изменений нервов, к которым наиболее часто относятся туннельная нейропатия и опухолевидные образования [72]. Неизмененный нерв в поперечном сечении имеет вид пчелиных сот, каждая ячейка является отдельным фасцикулом, окруженная эпиневрием, фасцикулы равных размеров отчетливо дифференцируются друг от друга, в продольном сечении нерв имеет кабельное строение, похожее на сухожилие.

Режимы доплерографии и недопплеровской микрососудистой васкуляризации используют для получения данных о васкуляризации нерва, с возможностью регистрации скорости кровотока от 1 см/с. Неизмененный нерв не имеет видимого кровотока, и единичные локусы практически не регистрируются [73, 74]. Визуализация доплеровского потока или усиленных крупных локусов в структуре нерва является патологической и свидетельствует о гиперваскуляризации нерва, которая может быть выявлена при компрессионно-воспалительных и некоторых аксональных невропатиях [75].

Дополнительные возможности УЗД представляет метод эластографии. Эластография отвечает на вопрос о упругоэластических свойствах ткани (жесткость) и используется для дифференциальной диагностики воспалительных и неопластических процессов. Физическую основу метода составляет мощный акустический импульс, излучаемый датчиком в исследуемую среду, с формированием «фронта» сдвиговой волны, распространяющегося в среде. Регистрация скорости распространения сдвиговой волны дает информацию о жесткости ткани: чем больше жесткость ткани, тем выше скорость распространения сдвиговой волны. Методы эластографии, включающие компрессионную эластографию и эластографию сдвиговой волны, доказали свою эффективность в оценке жесткости при разных патологических процессах как поверхностно расположенных, так и внутренних органов и тканей. Наибольшую популярность методика эластографии сдвиговой волны получила в первую очередь

из-за легкости и точности воспроизведения, низкой операторозависимости, высокой точности результатов, а также возможности измерять жесткость исследуемой ткани количественно в килопаскалях или метрах в секунду. К ограничениям эластографии сдвиговой волны, основанной на физических аспектах метода и данных клинических рекомендаций, относят наличие содержащих жидкость структур на пути УЗ-луча к зоне измерения, расположение сосудов с передаточной пульсацией вблизи зоны измерения, наличие жестких тканей, таких как кальцинаты, костные структуры в зоне измерения. Несмотря на упомянутые ограничения метода, учитывая положительный опыт применения эластографии сдвиговой волны в оценке стадии фиброза печени, новообразований грудных желез, новообразований щитовидной железы, оценке структуры лимфатических узлов и других поверхностно расположенных органов и тканей, метод эластографии сдвиговой волны дает надежды на получение полезной информации для диагностики ДПН.

УЗИ периферических нервов в большей степени освещено в исследованиях, посвященных травматическим повреждениям, туннельным синдромам, наследственным синдромам, ДПН при СД 2 типа взрослого населения. Возможности ультразвука в диагностике ДПН детского и подросткового возраста представлены в меньшей степени и характеризуются наличием противоречий.

Данилова М.Г. и соавторы широко представили возможности использования УЗИ в ранней диагностике диабетической периферической полинейропатии в детском возрасте на 200 пациентах, подробно описали методологию УЗИ периферических нервов, установили нормативные значения ППС периферических нервов, а также определили качественные характеристики эхоструктуры нервов у здоровых детей и детей с СД 1 типа. Исследователи определили увеличение размеров отдельных периферических нервов и изменение структуры у пациентов с СД 1 типа, тем не менее уверены в необходимости дальнейших исследований, поиске новых диагностических паттернов [73, 74].

Borire A.A. и соавторы исследовали наличие взаимосвязи изменения двигательной возбудимости от морфологической структуры срединного и

большеберцового нервов при СД 1 типа ($n = 50$) и СД 2 типа ($n = 60$). Было получено значимое увеличение ППС исследуемых нервов в группах с СД. Авторы установили значения ППС большеберцового нерва: в группе СД 1 типа – $14,5 \pm 0,7$ мм², в группе СД 2 типа – $18,5 \pm 1,0$ мм², контроль первой и второй группы – соответственно $10,8 \pm 0,3$ мм² и $12,8 \pm 0,5$ мм²; ППС срединного нерва: в группе СД 1 типа – $7,6 \pm 0,2$ мм², в группе СД 2 типа – $9,1 \pm 0,3$ мм², контроль – $6,3 \pm 0,1$ мм² и $7,2 \pm 0,1$ мм² соответственно. Также были установлены статистически значимые корреляционные зависимости между ППС большеберцового нерва и параметрами возбудимости, включая наклон порога тока покоя и деполяризующий пороговый электротонус в группе СД 1 типа, в группе СД 2 типа аналогичных зависимостей выявлено не было, и авторы сделали вывод о вероятно разных патогенетических механизмах развития нейропатии у пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа [59].

Senarai T. с соавторами провели метаанализ УЗИ, включающий обследование 3295 человек, с целью определения связи между прогрессированием ДПН и увеличением ППС большеберцового нерва на лодыжке. Несмотря на гетерогенность исследований и необходимость аккуратной интерпретации полученных данных, было установлено значительное увеличение ППС большеберцового нерва на лодыжке у пациентов с ДПН в сравнении с пациентами с СД без ДПН. Авторы обращают внимание на необходимость стандартизации УЗ-протокола для оценки нервов нижних конечностей и согласованности критериев для диагностики ДПН [76].

Коллективы ученых Y. Singh, K. Goyal, K. Wang, A. Tandon, S. Narayan, T. Ranjan с соавторами проводили исследование возможностей УЗД в оценке морфологической структуры периферических нервов у пациентов с СД 2 типа, исследуемые выборки включали данные от 63 до 520 пациентов [53, 66, 68, 77–79]. Во всех исследованиях использовали ультразвук высокого разрешения периферических нервов, чаще нижних конечностей. В результатах приведенных исследований устойчиво прослеживается изменение параметра ППС нервов, отмечается его значимое увеличение у пациентов с установленной ДПН. Группы ученых [53, 78, 79] сообщают о достоверных результатах УЗИ нервов с высоким

разрешением, метод дает высокоточную информацию о морфологической структуре нервов. Ученые делают вывод, что увеличение ППС срединных, локтевых, малоберцовых, большеберцовых и икроножных нервов является фактором риска развития ДПН и может быть использовано для скрининга субклинической ДПН. Singh Y. и соавторы выявили значимую корреляционную зависимость между ППС и значениями шкалы клинической невропатии Торонто, ученые убеждены, что использование УЗИ способствует выявлению морфологических изменений в большеберцовых нервах у больных СД даже до клинического проявления периферической нейропатии [77]. Ranjan T. и соавторы установили положительную статистически значимую корреляцию между ППС большеберцового и срединного нервов и уровнем HbA1c, произвольным уровнем сахара в крови, продолжительностью СД и эстеziометрией. Ученые делают вывод о пользе использовании ППС, HbA1c и эстеziометрии как эффективного комплекса для выявления изменений, характерных для ДПН, а также выносят на обсуждение возможности замены тестов нервной проводимости представленным комплексом при оценке изменения ППС при ДПН [68]. Учитывая данные нервной проводимости, полученные при электродиагностических исследованиях, авторы установили увеличение ППС при демиелинизирующем и смешанном характере поражении нервов, а при аксональной форме увеличения ППС получено не было. Авторы сделали выводы о более ранних морфологических изменениях нервов по данным УЗИ, чем регистрируемые изменения проводимости по данным электродиагностических исследований [68]. Кроме того, авторы обращают внимание на возможность влияния компрессионной нейропатии на неврологическую картину при ранних стадиях ДПН и возможность УЗИ в регистрации изменений структуры периферических нервов.

Wang C., Wang H., Zhou Y. оценили возможности клинического использования современного УЗИ в диагностике ДПН, авторы использовали совмещение серошкального изображения с измерением ППС с ультразвуковой эластографией сдвиговой волны при исследовании большеберцового нерва у пациентов с СД 2 типа [67]. Результаты серошкального изображения, как значимое

увеличение ППС большеберцового нерва у пациентов с ДПН в сравнении с пациентами без ДПН и контрольной группой, согласуются с данными других исследователей [53, 59, 66, 68, 76, 77, 79]. Показатели ультразвуковой эластографии сдвиговой волны хоть и не выявили значимого различия, но определили повышение жесткости большеберцового нерва у пациентов с ДПН в большей степени, чем в группе без ДПН и группе без СД. Авторы обнаружили пороговое значение жесткости большеберцового нерва в 67,55 кПа, соответствующее диагностическому значению ДПН. Увеличение ППС и повышение жесткости нерва исследователи связывают с гипергликемией, отеком нерва, демиелинизацией и дегенерацией аксонов и считают необходимым дальнейшее изучение возможности диагностики этих процессов.

Zakrzewski J. и соавторы проанализировали данные 14 исследований использования ультразвуковой эластографии в оценке периферических нейропатий и убеждены, что повышение внутриневрального давления, возникающее в результате отека нерва, изменение его кровоснабжения и развитие ишемии приводят к изменению жесткости периферического нерва и могут быть зарегистрированы ультразвуковой эластографией, что может использоваться для диагностики ранних изменений периферических нервов. Авторы делают вывод о необходимости совмещать нативное УЗИ с ультразвуковой эластографией сдвиговой волны для диагностики ДПН и оставляют открытым вопрос о возможностях эластографии в регистрации морфологических изменений периферических нервов до функциональных нарушений при развитии ДПН, а также наличии связи морфологических изменений периферических нервов и тяжести ДПН [80].

Aslan M. и соавторы изучили ультразвуковые изменения периферических нервов у подростков с СД 1 типа без диабетической периферической нейропатии. По данным авторов, срединные и большеберцовые нервы были меньше, тоньше и жестче у детей с СД 1. Однако ученые ссылаются на необходимость продолжения исследований на большой выборке пациентов с оценкой влияния длительности СД

1 типа на ультразвуковую жесткость периферических нервов для получения более надежных результатов [81].

Анализируя результаты исследовательских работ по использованию современного ультразвука в диагностике ДПН, несмотря на преобладание данных для СД 2 типа у взрослых и в меньшей степени для СД 1 типа у детей, создается устойчивая уверенность высокой диагностической точности метода УЗД и возможностей его использования на ранних доклинических стадиях заболевания. Обращает внимание высокая разрозненность данных по методологии УЗИ, ученые исследуют разные периферические нервы, их комбинации, проводят измерение ППС на разных участках. Большеберцовый нерв исследуется преимущественно выше лодыжки на 1 см, 3 см и 5 см, малоберцовый нерв – на уровне головки малоберцовой кости, срединный и локтевой нервы – на уровне запястья и проксимальнее узких мест [66, 72, 76]. Измерение ППС в физиологически узких участках, таких как карпальный канал, канал Гийона, кубитальный канал, фибулярный канал, тарзальный канал, для которых характерны компрессионная нейропатия с зонами демиелинизации, сопровождаемые увеличением ППС нерва, требует дополнительного анализа ЭНМГ с целью исключения принятия ложноположительного решения при диагностике ДПН. Эластографию сдвиговой волны часто проводят при исследовании большеберцового нерва выше лодыжки на 3–4 см, показатели жесткости отличаются противоречивостью. Согласно данным [67, 80], пороговое значение для ДПН располагается в широком диапазоне – от 51 до 67,5 кПа, и вызывает неуверенность в интерпретации получаемых данных.

Zakrzewski J. с соавторами в своей работе обращают внимание на необходимость стандартизации УЗ-протокола для оценки периферических нервов, определения пороговых значений ППС, жесткости нервов при ДПН и определения критериев согласованности диагностики ДПН [80].

Цифровизация лучевой диагностики открывает дополнительные возможности диагностики периферических нервов путем радиомического анализа ультразвуковых изображений.

Радиомика – это метод извлечения множества количественных признаков, также называемых радиомическими показателями (РП), из медицинских изображений с использованием специализированных математических алгоритмов. Радиомика помогает выявить характеристики изображений, преимущественно связанные с их текстурой и невидимые при визуальном осмотре. Таким образом, радиомика преобразует изображение в многомерные количественные данные, что позволяет многократно увеличить объем информации, извлекаемой из каждого медицинского изображения [82].

Процедура применения радиомики включает несколько основных этапов: получение цифрового медицинского изображения, сегментация области интереса, непосредственно извлечение РП, отбор значимых РП и, наконец, построение и валидация модели классификатора [83].

Наибольший интерес практического применения радиомики наблюдается в онкологии, изначально большое количество исследований было посвящено дифференциальной диагностике и классификации разных опухолей, в последние годы методика используется в диагностических алгоритмах широкого спектра неонкологических заболеваний, включая нарушения опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания и др. [84]. Из-за специфики применения радиомики в онкологии наиболее часто используемые модальности включают различные варианты томографии – магнитно-резонансную, компьютерную, позитронно-эмиссионную. Исследования радиомики УЗ-изображений, называемые ультрасомикой (utrasomics: ultrasound + radiomics), несмотря на особенности модальности УЗИ, а именно сочетание широкой доступности, безопасности с высоким уровнем операторозависимости и аппаратозависимости, характеризуются все большим интересом и распространением в клинической практике [85, 86]. Лидирующие позиции ультрасомики сохраняются за онкологическими заболеваниями, все большее количество исследований посвящается моделям прогноза метастатического распространения на ранних стадиях заболеваний. Ученые Lin W.W., Zhong Q., Guo J. разработали ультразвуковую модель для прогнозирования метастазов в

лимфатические узлы до операции у пациентов с раком желудка. Авторы показали хорошую эффективность ($AUC = 0,802$) и подчеркивают потенциал модели для формирования персонализированного подхода к терапии [87]. Wang S.R., Cao C.L., Du T.T. построили модель, объединяющую клинические данные с радомиксными показателями УЗ-сонограмм, для прогнозирования состояния подмышечных лимфатических узлов у пациентов с раком молочной железы на ранней стадии с высокой диагностической точностью ($AUC = 0,917$ и $0,905$ в группах обучения и проверки соответственно) [88]. Yan M., He D., Sun Y., Huang L. оценивали эффективность радиомических признаков ультразвуковых изображений в сочетании с методами машинного обучения в прогнозировании метастазов в подмышечные лимфатические узлы при раке молочной железы ранней стадии в 2 центрах. Точность модели составила $AUC = 0,810$ [89]. Wang Y., Zhang S., Zhang M. создали ансамблевую модель из комплекса клинических данных и показателей ультразвуковой радиометрии для оценки риска метастазирования в латеральные шейные лимфатические узлы короткого диаметра (менее 8 мм) у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, для выбора хирургических методов. Авторы продемонстрировали высокую точность ($AUC = 0,93$) объединенного подхода в построении моделей прогноза [90]. Zhang S., Liu R., Wang Y. в системном обзоре с метаанализом 27 исследований оценки радиомики УЗ-изображений в распознавании метастазов в лимфатических узлах при раке щитовидной железы сообщают о высокой эффективности радиомического подхода. К сложностям авторы относят высокую погрешность отдельных исследований и незначительное улучшение модели при добавлении клинических данных [91].

Использование радиомики УЗ-изображений в диагностических алгоритмах неонкологических заболеваний представлено ограниченным количеством исследований. Исследователи H. Jiang, L. Chen, Y.J. Zhao разработали модель прогнозирования стадий синдрома субакромиального импинджмента с умеренной производительностью (в обучающей когорте $AUC = 0,839$, в проверочной – $AUC = 0,789$). Авторы считают, что данный неинвазивный и доступный подход может быть полезен при скрининге боли в плече [92].

Единственное исследование с радиомиксной оценкой УЗ-изображений периферических нервов представили ученые J. Hashiba, H. Yokota, K. Abe. Авторы использовали радиомиксный подход для дифференцировки синдрома полигландулярной недостаточности неаутоиммунного генеза (POEMS) от хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП). Исследователям удалось выделить четыре признака с высокими значениями точности ($AUC = 0,83$), с высокой точностью самой модели ($AUC = 0,90$), позволяющими сделать вывод о высокой эффективности радиомического анализа УЗ-изображений в дифференцировке синдрома POEMS от ХВДП [93].

Анализ представленных исследовательских работ по радиомической оценке УЗ-изображений свидетельствует о возможности разработки моделей с достижением высокой точности, с прогностически эффективной перспективой клинического использования. В то же время очевидно малое количество работ неонкологической природы заболеваний. Например, в научной литературе на сегодняшний день нам не удалось найти информацию о применении радиомики для диагностики диабетической полинейропатии на основе УЗ-изображений, что особенно актуально в детском и подростковом возрасте.

Интенсивное инструментальное развитие сопровождается большим интересом к поиску современных неинвазивных безопасных методик, инструментов оценки и мониторинга нарушений периферических нервов при СД 1 типа. Литературные данные создают предпосылки для клинического использования современных методов ультразвуковой диагностики, таких как эластография нервов, использование мультимодального подхода с исследованием трактографии и МР-перфузии нервов, цифрового анализа текстурных характеристик нервов при диагностике ДПН [81, 83, 93, 94]. Вышеизложенная информация свидетельствует о необходимости решения следующих открытых вопросов.

Определить особенности вариабельности ультразвуковых характеристик периферических нервов (упругоэластические свойства, размеры) в зависимости от

длительности заболевания СД, от клинико-лабораторных данных, нейрофизиологических нарушений.

Установить взаимосвязь МР-перфузии с ультразвуковыми характеристиками периферических нервов.

Найти способ ультразвукового мониторинга изменений периферических нервов, исключая влияние возраста.

Оценить возможности радиомиксного анализа в определении текстуры периферических нервов у пациентов с СД.

Установить оптимальную локализацию зон УЗ-изображений для регистрации текстурных изменений периферических нервов, невидимых глазом.

Определить клинико-инструментальные показатели для разработки комбинированной модели дифференцировки изменений нервов при СД.

Настоящее исследование было запланировано для изучения возможностей практического применения современных методов ультразвуковой диагностики диабетической ретинопатии и нейропатии у пациентов СД 1 типа в детском и подростковом возрасте в алгоритмах скрининга и персонализированного мониторинга.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнено в 2 этапа, с разницей между визитами 12 месяцев. Визиты 1 и 2 включали лабораторные исследования, контроль гликемии, офтальмоскопию, неврологический осмотр с оценкой чувствительности, УЗИ ретробульбарного кровотока, периферических нервов. Визит 2 был дополнен МРТ седалищных нервов, ОКТ, радиомиксным анализом (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Характеристика клинического исследования

Исследование было выполнено на базе клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) с соблюдением норм, провозглашенных Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 9518 от 28.08.2023).

В исследование были включены данные 294 детей и подростков в возрасте 7–17 лет. Из них 228 – с установленным диагнозом сахарный диабет 1 типа. Пациенты с сахарным диабетом 1 типа находились на лечении в детской больнице № 1 или на диспансерном наблюдении в период 2022–2024 годы. Контрольная группа составляла 66 детей и подростков без сахарного диабета.

Пациент считался включенным в исследование после подписания информированного согласия. Информированное согласие подписывалось до сбора какой-либо информации для исследования. Оригинал подписанного согласия хранился у исследователя. Второй экземпляр передавался пациенту.

Критерии включения пациентов в исследование

1. Дети и подростки от 7 до 17 лет.
2. Сахарный диабет 1 типа (диагноз впервые установлен не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование).
3. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $\geq 7,5\%$ и выше.
4. Подписанное информированное согласие, полученное от родителей пациента до проведения каких-либо процедур, связанных с исследованием.

5. Возможность принимать участие в процедурах исследования и следовать рекомендациям врача по диете, физической нагрузке и коррекции инсулинотерапии.

Критерии исключения пациентов из исследования

1. Сахарный диабет не 1 типа.
2. Беременность пациентки.
3. Пациенты, перенесшие в последние 4 недели перед включением в исследование любое хирургическое вмешательство.
4. Клинически значимые хронические, аллергические, острые заболевания сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на изучаемые параметры.
5. Острые воспалительные заболевания на момент включения в исследование и в последние 4 недели перед включением в исследование.
6. Пациенты с активными заболеваниями печени, включая гепатиты согласно данным анамнеза.
7. Пациенты с заболеваниями глаз (травма, воспалительный процесс) в анамнезе или имеющие установленный диагноз ретинопатии недиабетического характера (ретинопатия недоношенных).
8. Пациенты с травмами нижних конечностей (с зафиксированным повреждением нервов нижних конечностей) в анамнезе или имеющие установленный диагноз нейропатии недиабетического характера (алкогольная, B12-дефицитная и др.).
9. Больные с активной нефропатией согласно данным анамнеза.
10. Лица с ВИЧ-инфекцией по данным анамнеза.
11. Обследуемые со злокачественными новообразованиями (включая заболевания крови).

2.3 Клиническая характеристика обследованных пациентов

Исследуемые пациенты были поделены на группы по возрасту. Группа 1 включала период 7–12 лет, группа 2 – период 13–17 лет. В зависимости от длительности заболевания пациенты с установленным диагнозом сахарный диабет 1 типа, с уровнем гликозилированного гемоглобина более 7,5% были определены в 3 группы: 1 группа с длительностью СД 1 типа до 5 лет, вторая группа с длительностью от 5 до 10 лет, третья группа с длительностью заболевания более 10 лет. Характеристики пациентов представлены в таблицах 1, 2, с учетом пола, возраста, длительности СД 1 типа.

Дети и подростки в период исследования находились на непрерывном мониторинге с регистрацией основных показателей вариабельности гликемии.

Таблица 1 – Характеристика пациентов ($n = 294$)

Параметры		Сахарный диабет 1 типа	Контрольная группа
Девочки		107	29
Мальчики		121	37
Всего		228	66
Возраст	7–12 лет	93	17
	13–17 лет	135	49
Длительность сахарного диабета 1 типа	< 5 лет	115	–
	5–10 лет	83	–
	> 10 лет	30	–
Всего		294	

Таблица 2 – Количество пациентов при разной длительности сахарного диабета 1 типа с учетом возрастного периода

Группы	Возраст 7–12 лет	Возраст 13–17 лет	Всего
Длительность до 5 лет	66	49	115
Длительность 5–10 лет	26	57	83
Длительность более 10 лет	1	29	30
Всего	93	135	228

2.4 Характеристика методов исследования

Для выполнения намеченной цели и задач в исследовании были включены клинические методы исследования, инструментальные, лабораторные, методы математического анализа.

2.4.1 Лабораторные исследования

Лабораторные исследования проводились всем пациентам при поступлении в стационар или поликлиническое отделение.

Общеклинические исследования включали: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ на микроальбуминурию, липидограмму.

Анализ углеводного обмена осуществляли с оценкой HbA1c в капиллярной крови методом высокотехнологичной жидкостной хроматографии на анализаторе BIO-RAD D10 с коэффициентом вариации (CV) от 1–1,5% до < 4%. Вариабельность гликемии оценивалась с использованием технологии флэш-мониторинга гликемии (ФМГ) и НМГ на аппарате FreeStyle Libre 2, с графическими и числовыми отчетами в форматах .pdf и .csv и последующей обработкой с помощью специализированного калькулятора вариабельности гликемии (EasyGV®). Основные показатели оценки: процент времени выше целевого диапазона (ВВД), процент времени в пределах целевого диапазона (ВЦД), процент времени ниже целевого диапазона (ВНД). Независимо от варианта используемого мониторинга проводилась стандартизация данных и осуществлялся анализ параметров согласно клиническим рекомендациям (таблица 3).

Таблица 3 – Стандартизированные показатели непрерывного мониторингирования глюкозы для клинического применения у детей с сахарным диабетом 1 типа

Показатель	Целевое значение
Основные	
Количество дней ношения устройства НМГ	≥ 14 дней
Доля времени с активным устройством НМГ	$\geq 70\%$
Среднее значение уровня глюкозы	
Время выше целевого диапазона, % измерений и время в диапазоне $>10,0$ ммоль/л (Уровень 1a)	$< 25\%$ < 6 ч
Время в целевом диапазоне: % измерений и время в диапазоне $3,9\text{--}10,0$ ммоль/л	$> 70\%$ $> 16\text{ч } 48$ м
Время ниже целевого диапазона: % измерений и время в диапазоне $<3,9$ ммоль/л (Уровень 1 b)	$< 4\%$ < 1 ч
Дополнительные	
Индикатор контроля уровня глюкозы (Glucose management indicator [GMI])	–
Коэффициент вариабельности уровня глюкозы	$\leq 36\%$
Время выше целевого диапазона: % измерений и время в диапазоне $>13,9$ ммоль/л (Уровень 2)	$< 5\%$ < 1 ч 12 м
Время ниже целевого диапазона: % измерений и время в диапазоне $<3,0$ ммоль/л (Уровень 2)	$< 1\%$ < 15 м

2.4.2 Офтальмологическое исследование

Офтальмологические исследования включали офтальмоскопию и оптическую когерентную томографию.

Офтальмоскопия выполнена на ретинальной камере Topcon (TRC-NW7SF MARKII, Япония) с возможностью получения снимков глазного дна при зрачке диаметром не менее $3,7$ мм, что соответствует требованиям диагностики офтальмологических заболеваний. Прибор включал мидриатическую и немидриатическую камеры, что позволило получить высокое оптическое качество, а также дополнительные технические характеристики. Новые функции прибора,

встроенный механизм поворота и наклона, позволили проводить осмотр периферийного сегмента без принудительного движения головы пациента или фиксации, что улучшило точность результатов. Все снимки исследования были сохранены и проанализированы врачом офтальмологом.

Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии (ОКТ-А) выполнена на приборе Revo Nx (Optopol Technology, Польша), версия 11.0.1. Прибор проводил сканирование со скоростью 70000 А-сканов в секунду.

Программное обеспечение Angio retina Quick Vue позволило получить ангиограммы с областью сканирования 1×1, 3×3, 6×6 и 7×7 мм. Измерения выполнены в фовеальной зоне (в окружности диаметром 1 мм) и в парафовеа – в зоне между границей фовеа и окружностью диаметром 3 мм вокруг центра. В макулярной области проводилось исследование толщины сетчатки от внутренней пограничной мембраны (ILM) до наружной границы внутреннего плексиформного слоя (IPL) (поверхностное сплетение, superficial) и от внутренней пограничной мембраны (ILM) до пигментного эпителия сетчатки (RPE) (глубокое сплетение, deep), а также выполнена оценка относительной плотности сосудов (Angio Flow Density, AFD) микроциркуляторного русла сетчатки этих же слоев по секторам и по зонам (AFD Retina). Angio Flow Density – площадь, занимаемая сосудами в исследуемой зоне по отношению к площади этой зоны, измерялась в процентах. Оценивали также и усредненное по фовеа и парафовеа значение – Angio Flow Density (AFD) Whole image. Параметры кровоснабжения диска зрительного нерва (ДЗН) были оценены по протоколу Angio Disc Quick Vue с измерением плотности капилляров по всей площади ДЗН, его внутренней части, перипапиллярной области, также была проведена оценка плотности капилляров по квадрантам.

Васкуляризация оценивалась с использованием протокола сканирования Angio Wide 6x6 mm с областью сканирования в виде круга диаметром 6 мм. Оценивалась плотность («Density») капиллярной сети поверхностного (SCP) и глубокого (DCP) сосудистых сплетений в 9 сегментах, соответствующих алгоритму сегментации при ОКТ (фовеа; SS, IS, NS и TS концентрического круга диаметра 3 и 6 мм), где область фовеа устанавливалась автоматически исходя из

соответствующих данных ОКТ. Сосудистая плотность определялась как общая площадь перфузируемой сосудистой сети на единицу площади зоны измерения.

Поверхностный слой SCP ангиограммы ОКТА включает сосуды поверхностного сосудистого сплетения сетчатки слоя ганглиозных клеток и сосудистую сеть в слое нервных волокон и расположен в пределах 3 мкм ниже поверхности ВПМ и до уровня 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя.

Глубокий слой DCP начинается от уровня 15 мкм до уровня 70 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя. В этот слой попадают сосуды глубокого сосудистого сплетения, расположенные преимущественно во внутреннем ядерном слое и вблизи его границы с наружным плексиформным слоем. Результаты исследования сохранялись и анализировались врачом (рисунок 2).

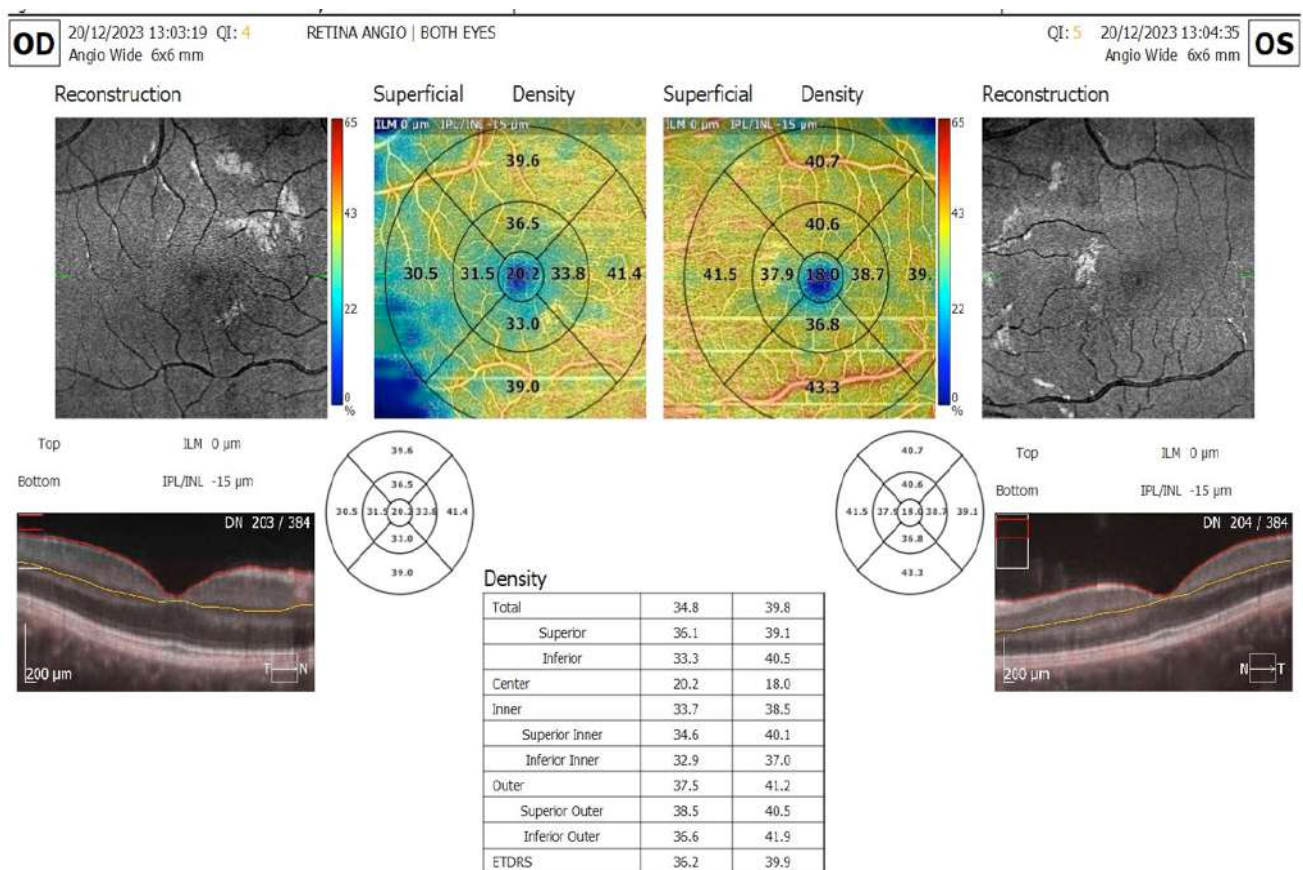


Рисунок 2 – Протокол оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А). Архив собственных исследований

2.4.3 Исследование неврологических нарушений

Оценка неврологических нарушений у детей с СД 1 типа старше 11 лет и при длительности заболевания более 2 лет входит в алгоритмы специализированной медицинской помощи и клинические рекомендации.

Неврологический статус при ДПН устанавливали путем оценки тактильной, болевой, температурной, вибрационной чувствительности и анализа симптомов и жалоб с помощью методов NIS LL (Neuropathy Impairment Score Low Limb – счет нейропатических симптомов в ногах), шкалы TSS (Total Symptom Score, шкала общей оценки симптомов).

Шкала NIS LL (Neuropathy Impairment Score Low Limbs) – количественная шкала нейропатических нарушений в ногах включала определение мышечной силы, рефлексов, тактильной чувствительности (с помощью 5- и 10-граммового монофиламентов), болевой (с помощью укола иглой на тыльной поверхности дистальной фаланги большого пальца), вибрационной чувствительности (с помощью градуированного по 8-балльной шкале камертона с частотой 128 Гц, с определением среднего значения при трехкратном тестировании на тыльной поверхности большого пальца), мышечно-суставного чувства в суставах дистальных фаланг больших пальцев стоп (Приложение А).

Шкала TSS (Total Symptoms Score) – количественная оценка выраженности нейропатических симптомов за последние 24 часа (см. таблицу 2). Боль стреляющая (прострелы, прохождение электрического тока); жжение (чувство жара, как будто печет или горит, желание остудить кожу); онемение (в том числе чувство одеревенения, отсиженности и т.п.); парестезии (покалывание, чувство ползания мурашек и других насекомых по коже или под кожей, пузырьков газировки и т.п.). Каждый нейропатический симптом оценивали по четырем степеням интенсивности: отсутствие симптома, легкая, средняя и сильная выраженность. Частоту симптомов градуировали – редкая, частая, постоянная. Каждый симптом по баллам варьировал от 0 до 3,66. После оценки 4 симптомов проводили суммацию всех баллов (Приложение А).

Исследование температурной чувствительности проводили инструментом Thioterm (цилиндр с пластмассовым и металлическим наконечниками) на тыльной поверхности больших пальцев обеих стоп. Кожная температура при обследовании – не ниже 32 °С.

2.5 Лучевые методы исследования

Ультразвуковые исследования проводились на аппарате экспертного класса Canon Aplio i 700 линейным датчиком 12–17 МГц с использованием режимов: В-режим, цветное доплеровское картирование (ЦДК), импульсно-волновое доплеровское картирование (PW), режим недоплеровской микрососудистой васкуляризации (SMI), эластографии сдвиговой волны (ЭСВ). Режимы исследования включали возможности изменения частоты датчика, уровня фокуса, оптимизацию и повышение качества изображения, масштабирование, пакеты расчетов и измерений.

МРТ-исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Signa Creator «E» фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, China с использованием методов диффузионно-тензорной трактографии и перфузионного метода.

2.5.1 Ультразвуковые исследования в офтальмологии

Ультразвуковые исследования глаз, орбиты, ретробульбарной области проводились билатерально в положении пациента лежа на спине, через закрытое веко (рисунок 3). При исследовании соблюдались правила безопасности применения ультразвука в офтальмологии, особое внимание было уделено значению механического индекса (не более 0,3) [95].



Рисунок 3 – УЗИ глазного яблока, орбиты через закрытое веко.
Архив собственных исследований

Серошкальное ультразвуковое исследование включало: оценку прозрачности передних отделов глазного яблока, стекловидного тела; оценку целостности оболочек глазного яблока; исключение новообразований глазных яблок и орбиты; исключение патологии придаточных структур глазного яблока (слезные железы, мягкие ткани век); оценку зрительного нерва. Зрительный нерв анализировался в ретробульбарном пространстве на расстоянии 3 мм от вершины зрительного нерва. Измерение толщины зрительного нерва проводилось с захватом оболочек нерва, а именно мягкой мозговой оболочки, субарахноидальным пространством, паутинной и твердой мозговой оболочек (ТОЗН) и без захвата оболочек зрительного нерва (ТБОЗН) [96]. Схема измерений представлена на рисунке 4.

Оценка гемодинамики ретробульбарных сосудов выполнена методами ультразвуковой доплерографии в режиме триплексного сканирования (В-режим, ЦДК, PW). Исследование включало билатеральное измерение линейной скорости кровотока, периферического сопротивления, оценку спектра кровотока.

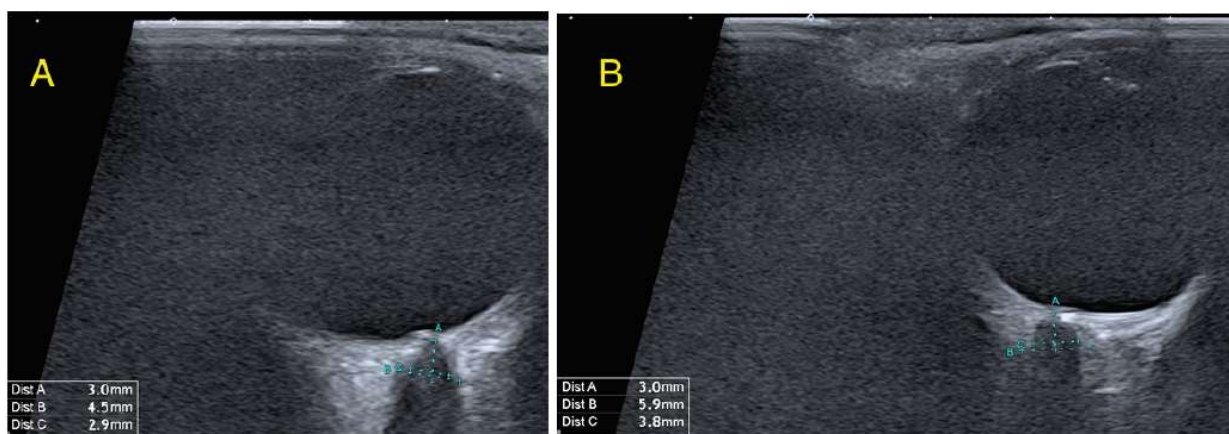


Рисунок 4 – УЗИ зрительного нерва. Архив собственных исследований

Примечание – А – неизмененный зрительный нерв; В – утолщенный зрительный нерв: Dist A – расстоянию 3 мм от вершины зрительного нерва до зоны измерения, Dist B – толщина зрительного нерва с оболочками, Dist C – толщина зрительного нерва без оболочек.

Центральную артерию сетчатки (ЦАС) лоцировали и проводили измерения скорости кровотока и периферического сопротивления в толще зрительного нерва на расстоянии 3–4 мм от вершины зрительного нерва. Центральную вену сетчатки (ЦВС) визуализировали и проводили измерение скорости кровотока в толще зрительного нерва одновременно с ЦАС. Скорость кровотока и периферическое сопротивление в обоих сосудах измеряли при коррекции угла наклона по отношению к оси кровотока, угол составлял 60 градусов в соответствии с методикой доплерографических исследований. Индекс периферического сопротивления рассчитывался автоматически с указанием систолической и диастолической скорости кровотока (рисунок 5) [97].

Задние короткие цилиарные артерии (латеральные, медиальные) (ЗКЦА) лоцировали по периметру зрительного нерва, на уровне его вершины. Допплерографические показатели измеряли при нулевом угле наклона по отношению к оси кровотока, что соответствует анатомической особенности строения данных сосудов, их извитому ходу и малой протяженности (см. рисунок 5).

Глазные артерии (ГА) визуализировали в верхнемедиальном отделе орбиты в виде наиболее крупного сосуда. Линейную скорость кровотока, периферическое

сопротивление измеряли с коррекцией угла наклона по отношению к оси кровотока, равного 60 градусам (см. рисунок 5).

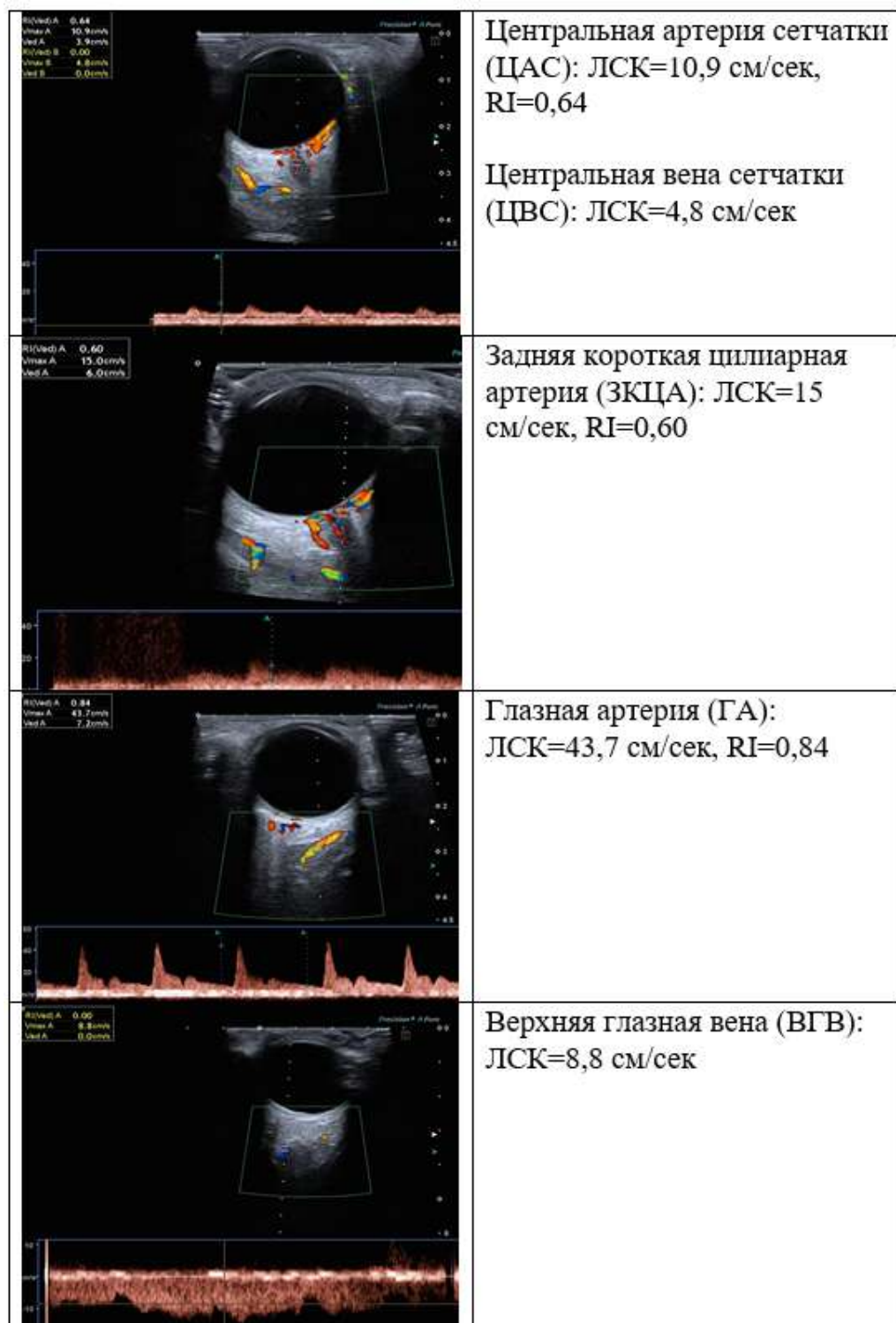


Рисунок 5 – Ультразвуковая доплерография ретробульбарных артерий.

Архив собственных исследований

Примечание – ЛСК – линейная скорость кровотока; RI – периферическое сопротивление.

Верхнюю глазную вену (ВГВ) регистрировали в верхнемедиальном отделе орбиты. Измерение скорости кровотока проводили с учетом коррекции угла по отношению к оси кровотока (см. рисунок 5).

Каждый показатель ультразвуковой доплерографии измерялся несколько раз, в результат заносилось истинное, повторяющееся значение. За нормативные значения ретробульбарного кровотока принимали данные, представленные в руководстве (таблица 4) [95].

Таблица 4 – Неизмененные ультразвуковые показатели линейной скорости кровотока и индекса периферического сопротивления ретробульбарных сосудов

Авторы	Глазная артерия	Задняя короткая цилиарная артерия	Центральная артерия сетчатки	Центральная вена сетчатки	Верхняя глазная вена
Линейная скорость кровотока (ЛСК)					
Kaiser H.J. и соавт., 1996	39,2±5,3	11,2±1,7	11,0±1,8	4,2±0,8	7,6±1,8
Tranquart F. и соавт., 2003	45,3±10,5	13,3±3,5	17,3±2,6	6,7±2,4	10,2±3,8
Modrzejewsk M., и соавт., 2015	53,6±8,1	13,7±3,7	13,7±3,3	—	—
Pinto L.A., и соавт., 2016	36,5±14,6	10,1±3,4	11,2±4,4	6,9±1,1	10,4±1,8
Индекс периферического сопротивления					
Нероев В.В., Киселева Т.Н., 2019	0,70–0,80	0,55–0,65	0,65–0,75	—	—

2.5.2 Ультразвуковые исследования периферических нервов

Ультразвуковое исследование периферических нервов верхних и нижних конечностей проводили билатерально с выделением трех этапов.

I этап. Общий осмотр нерва в поперечном и продольном сечении. В серошкала́льном режиме оценивали целостность нервов, эхогенность, однородность структуры, отсутствие солидных и кистозных образований в структуре, равномерную дифференцировку на фасцикулы (рисунок 6, А, Б).

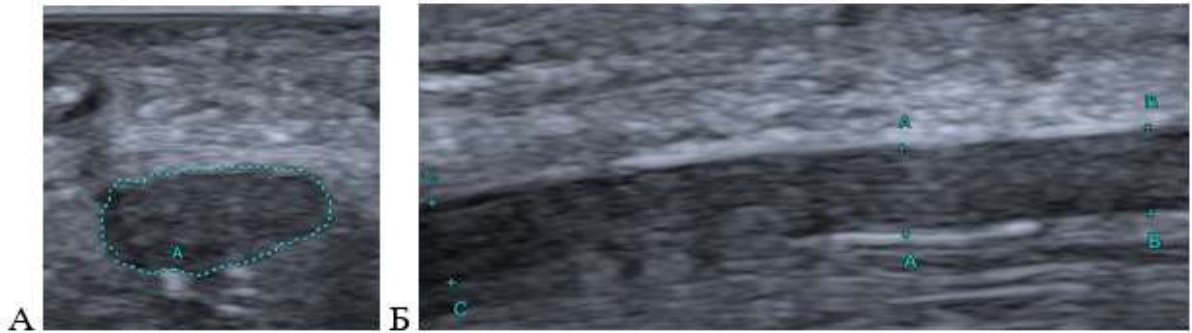


Рисунок 6 – Неизмененный срединный нерв. Архив собственных исследований
Примечание – А – поперечное сечение; Б – продольное сечение.

II этап. Локальный осмотр нервов в приоритетных анатомических зонах проводили по схеме (см. рисунок 7). Особое внимание уделяли зонам «узких» каналов для исключения сдавления нервов, признаков туннельной нейропатии в карпальном канале, канале Гийона, тарзальном и фибулярном каналах (рисунок 7).



Рисунок 7 – Анатомические зоны локальных осмотров периферических нервов

Измерение размеров нервов проводили в серошкальном режиме в поперечных срезах с соблюдением правила перпендикулярности для снижения эффекта анизотропии. Разметку нервов для вычисления площади поперечного сечения в миллиметрах проводили путем «ручной» трассировки без захвата гиперэхогенного эпинеурия (рисунки 8, 9).

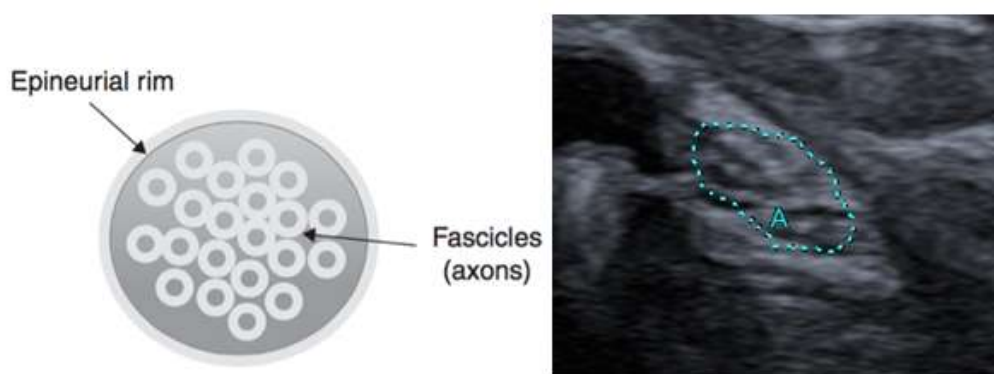


Рисунок 8 – Измерение площади поперечного сечения нервов.
Архив собственных исследований

Топография локальных зон измерения площади поперечного сечения периферических нервов верхних и нижних конечностей в серошкальном режиме сканирования приведена на рисунке 9.

Срединный нерв средней трети предплечья лоцировали между поверхностным и глубоким сгибателями пальцев округлой формы.

Срединный нерв на уровне проксимального отдела карпального канала под ретинакулумом над сухожилиями поверхностного сгибателя пальцев.

Локтевой нерв на уровне средней трети предплечья рядом с локтевой артерией между поверхностным сгибателем пальцев, глубоким сгибателем пальцев и локтевым сгибателем запястья.

Локтевой нерв в проксимальном отделе канала Гийона под ладонной связкой, над ретинакулумом, рядом с локтевой артерией и гороховидной костью.

Седалищный нерв средней трети бедра между латеральной и медиальной мышечными группами.

Большеберцовый нерв нижней трети бедра на 1–2 см ниже бифуркации седалищного нерва между двуглавой мышцей бедра, большой приводящей мышцей и полуперепончатой мышцей.

Большеберцовый нерв в проксимальном отделе тарзального канала на уровне медиальной лодыжки между ретинакулумом сухожилий сгибателя и медиальной лодыжкой, рядом с задней большеберцовой артерией и венами.

Малоберцовый нерв нижней трети бедра на 1–2 см ниже бифуркации седалищного нерва между двуглавой мышцей бедра, большой приводящей мышцей и полуперепончатой мышцей.

Малоберцовый нерв в проксимальном отделе фибулярного канала между сухожилием длинной малоберцовой мышцы и шейкой малоберцовой кости.

Икроножный нерв голени визуализируется над пяточным сухожилием вблизи малой подкожной вены.

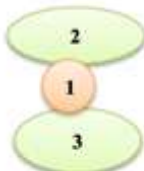
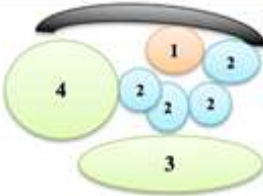
Схема	Ультразвуковое изображение	Изображение локации исследуемой области	Нумерация структур
			Срединный нерв (предплечье): 1-срединный нерв, 2-поверхностный сгибатель пальцев, 3-глубокий сгибатель пальцев
			Срединный нерв (карпальный канал): 1-срединный нерв, 2-сухожилия поверхностного сгибателя пальцев, 3-полулунная кость, 4-ладьевидная кость

Рисунок 9 – Ультразвуковое исследование периферических нервов конечностей, серошкальный режим. Архив собственных исследований
(см. также с. 59 и 60)

Продолжение рисунка 9

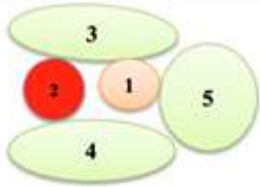
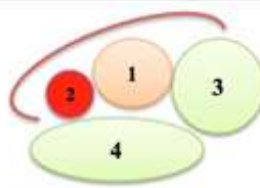
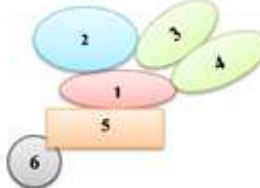
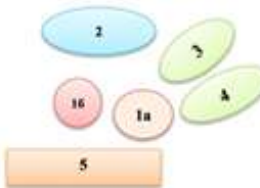
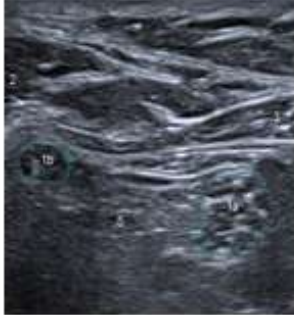
Схема	Ультразвуковое изображение	Изображение локации исследуемой области	Нумерация структур
			Локтевой нерв (предплечье): 1- локтевой нерв, 2- локтевая артерия, 3- поверхностный сгибатель пальцев, 4- глубокий сгибатель пальцев, 5-локтевой сгибатель запястья
			Локтевой нерв (канал Гийона): 1- локтевой нерв, 2- локтевая артерия, 3- гороховидная кость, 4- ретинакулум карпального канала
			Седалищный нерв: 1- седалищный нерв, 2- двуглавая мышца бедра, 3- полусухожильная мышца, 4- полуперепончатая мышца, 5- большая приводящая мышца, 6- бедренная кость
			Большеберцовый и малоберцовый нервы (бедро): 1a – большеберцовый нерв, 1b – малоберцовый нерв, 2- двуглавая мышца бедра, 3- полусухожильная мышца, 4- полуперепончатая мышца, 5- большая приводящая мышца

Рисунок 9 – Ультразвуковое исследование периферических нервов конечностей, серошкальный режим. Архив собственных исследований

Продолжение рисунка 9

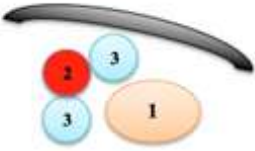
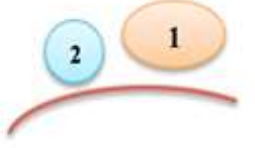
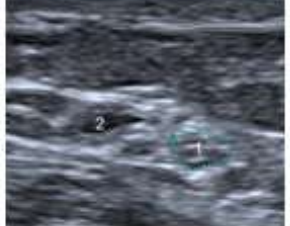
Схема	Ультразвуковое изображение	Изображение локации исследуемой области	Нумерация структур
			Большеберцовый нерв (лодыжка): 1 – большеберцовый нерв, 2- задняя большеберцовая артерия, 3- задняя большеберцовая вена, 4- медиальная лодыжка, черная линия – связка удерживатель сухожилий сгибателей
			Малоберцовый нерв (фибулярный канал): 1 – малоберцовый нерв, 2 головка малоберцовой кости
			Икроножный нерв: 1 – икроножный нерв, 2 – малая подкожная вена

Рисунок 9 – Ультразвуковое исследование периферических нервов конечностей, серовальский режим. Архив собственных исследований

III этап. Этап специализированных осмотров периферических нервов в приоритетных анатомических зонах с использованием методов оценки васкуляризации и упругоэластических свойств.

Оценка васкуляризации периферических нервов проводилась с использованием цветового доплеровского картирования (ЦДК), импульсно-волнового доплера (PW) и недопплеровской микроваскуляризации (SMI) в поперечном срезе на каждом участке измерения ППС. Кровоток считался усиленным в случае регистрации локуса васкуляризации любой интенсивности (рисунок 10).



Рисунок 10 – УЗИ периферических нервов конечностей, режим SMI.

Архив собственных исследований

Упругоэластические свойства периферических нервов оценивали методом эластографии сдвиговой волны (ЭСВ).

Жесткость нервов измеряли в поперечных срезах с соблюдением методики эластографии сдвиговой волны поверхностно расположенных органов [98]. Датчик относительно зоны измерения располагался под прямым углом, с выполнением правил «параллельности» и «перпендикулярности», давление на зону измерения отсутствовало и контролировалось оценкой цветовой карты эластограммы до полного и равномерного прокрашивания окна эластограммы (рисунок 11).

Исследование проводилось с малым количеством геля, без гелевой подушки. Длительность измерения составляла не менее 4 секунд для равномерного распространения сдвиговой волны. Измерение жесткости проводили с захватом не менее 80% периферического нерва без учета зоны эпинеурia, с использованием одного или множественных окон в зависимости от формы нерва (рисунок 12).

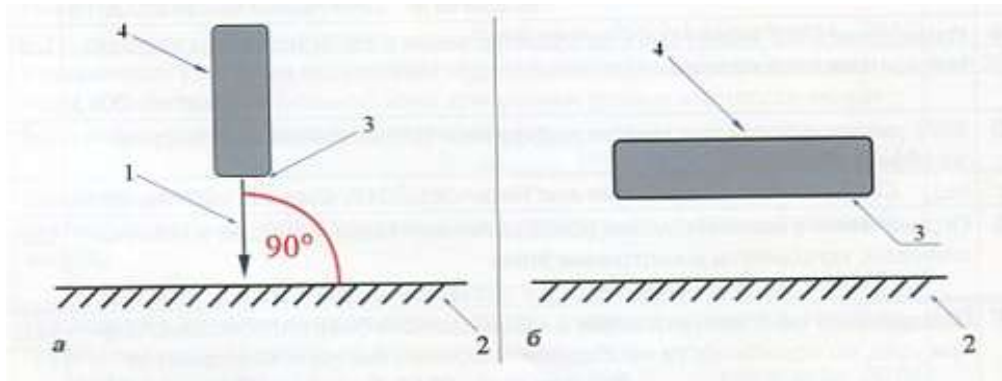


Рисунок 11 – Методика эластографии сдвиговой волны поверхностно расположенных органов

Примечание – *a* – перпендикулярность; *б* – параллельность: 1 – плоскость УЗ-сканирования; 2 – плоскость исследования; 3 – плоскость рабочей поверхности УЗ-датчика; 4 – УЗ-датчик [98].

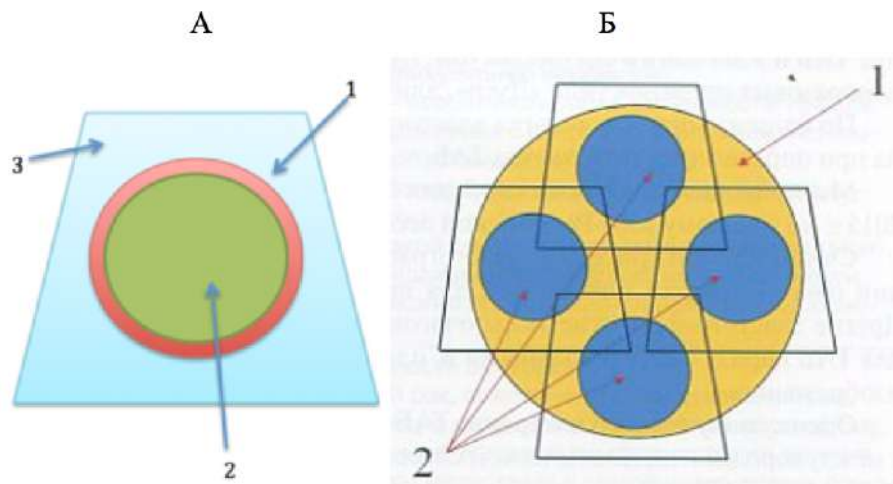


Рисунок 12 – Зонирование окон измерения

Примечание – А – в нерве округлой формы; Б – в нерве овальной (неправильной) формы: 1 – очаговое образование; 2 – активная зона эластометрии; 3 – граница сдвиговой волны [82].

Жесткость каждого участка измерялась не менее 3 раз с автоматическим вычислением медианы (рисунок 13). С целью снижения аппаратозависимых факторов при измерении жесткости нервов мы старались избегать артефактов возникающих от передаточной пульсации артерий, близость костных структур, большой глубины зоны исследования более 80 мм [98].

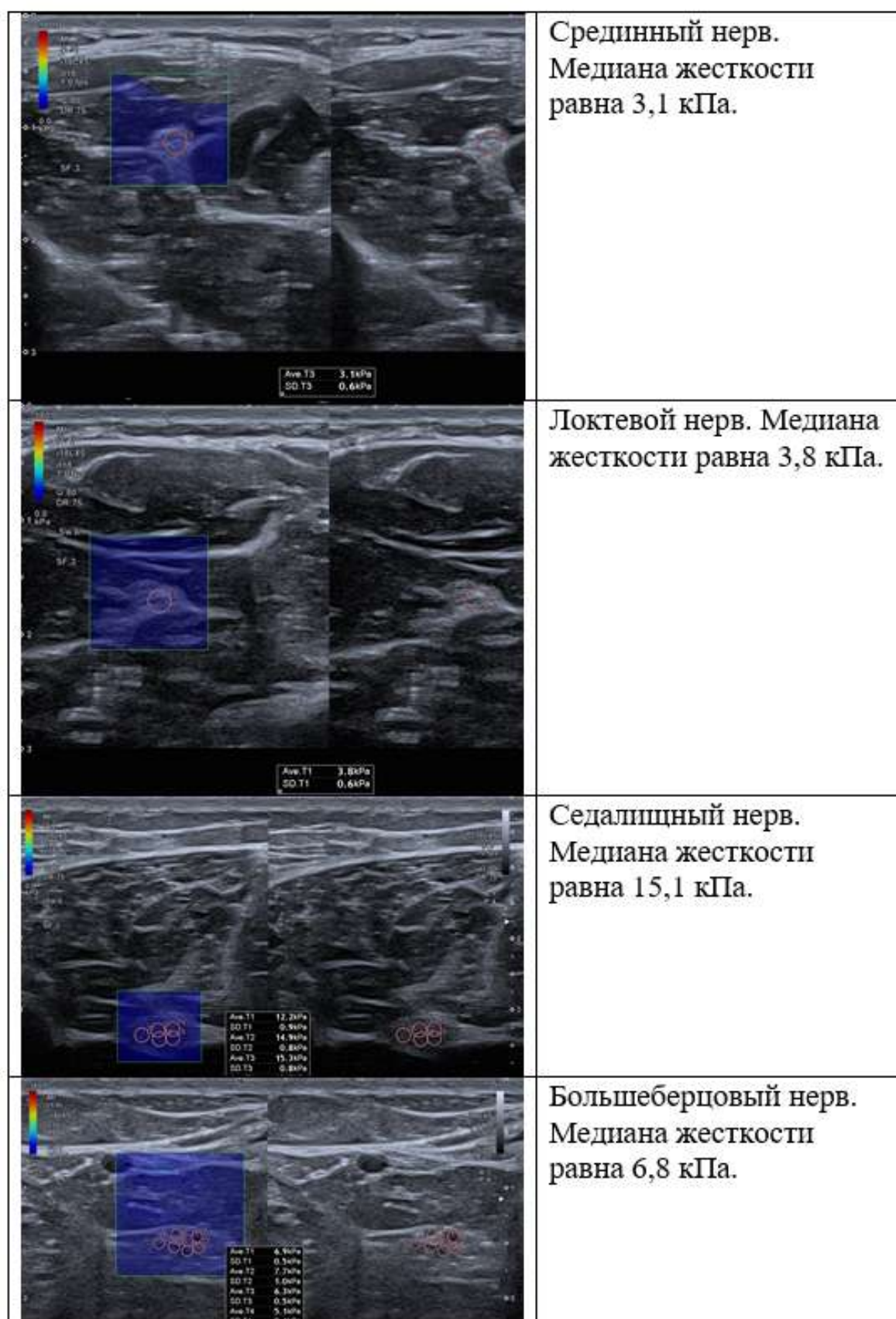


Рисунок 13 – Ультразвуковое исследование периферических нервов конечностей, режим эластографии сдвиговой волны. Архив собственных исследований (см. также с. 64)

Продолжение рисунка 13



Рисунок 13 – Ультразвуковое исследование периферических нервов конечностей, режим эластографии сдвиговой волны. Архив собственных исследований

2.5.3 Магнитно-резонансная томография периферических нервов

Для морфологической оценки структуры периферических нервов было выполнено исследование седалищного нерва на уровне средней трети бедра.

МРТ-исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Signa Creator «Е», фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, China с использованием методов диффузионно-тензорной трактографии и перфузионного метода. Диффузионно-тензорная трактография – методика МРТ, представляющая информацию о состоянии структур нервных волокон и связях между этими структурами. Диффузионно-тензорные изображения фиксируют процессы диффузии молекул воды в биологических тканях. Диффузию называют изотропной, когда молекулы воды (протоны) диффундируют во всех направлениях одинаково, и анизотропной, если молекулы воды перемещаются преимущественно в одном направлении.

В ходе исследования использовали импульсную последовательность – одноимпульсной эхопланарной томографии без подавления сигнала от свободной жидкости с измерением в 20 направлениях коэффициента диффузии, что позволило получить серии изображений с одинаковой локализацией срезов для оценки различных трактографических показателей периферических нервов. Получаемые

последовательности использовались для преобразования и препроцессинга структурных данных с помощью трактографического модуля DSISudio (URL: <http://dsi-studio.labsolver.org>), которые включали в себя построение карт фракционной анизотропии (цветных и с градацией серого цвета), изотропии, измеряемого коэффициента диффузии, диффузионного тензора, реконструкции проводящих путей в трехмерном режиме. Программа использовала алгоритм вероятностной, пробабилистической, трактографии. Работа данного софта основана на реализации таких методов, как DTI, QBI, DSI, обобщенная q -выборочная визуализация, диффеоморфная реконструкция q -пространства, коннектометрия и обобщенное детерминистическое отслеживание и реконструкция нервных волокон. Анатомическая принадлежность (маркировка) каждого тракта определялась с помощью электронного встроенного атласа и комбинировалась с кортикально-субкортикальными отношениями, определенными при сегментации нерва. Сначала все изображения проходили препроцессинг для устранения артефактов.

Алгоритм обработки состоял из получения изображений диффузионной МРТ. Область сканирования – средняя треть бедра. Протокол сканирования – DTI_high_iso. Толщина среза 2 мм. Вначале проводилась постпроцессинговая подготовительная обработка полученных диффузионно-тензорных изображений каждого пациента отдельно, включающая следующие действия: виртуальное устранение артефактов с получением в качестве выходных данных исключительно ткани нерва, регистрация полученных данных с установкой абсолютного совпадения локализации вокселей, содержащих данные диффузионного тензора и координат в пространстве (выравнивание). Затем проводили конвертирование файлов, изображения в формате DICOM конвертировались в формат файлов NIFTI с помощью программного обеспечения MRICro (URL: <https://mccauslandcenter.sc.edu/crn1/mricro>). Полученные изображения в формате NIFTI конвертировались в формат SRC с загрузкой настроек b-table. Далее SRC-изображения реконструировались в FIB-формат. Метод реконструкции проводился по протоколу QSDR с выгрузкой ODF. Затем формировали шаблон каждой группы.

После чего переходили к построению трактов с помощью загрузки FIB-файла шаблона группы. Далее происходило построение матриц коннективности на основе регионов интереса атласа AAL. Карты коннективности строились с помощью загрузки матриц коннективности в формате Connectogram на интернет-ресурсе «CircosTableViewer» (<http://mkweb.bcgsc.ca/tableviewer/visualize/>). Чтобы достигнуть оптимального соотношения сигнал/шум, была выбрана матрица с разрешением 128x128 и размером вокселя 1x1x5 мм. Для количественного анализа использовались стандартные программные приложения FiberTrack. Измерение коэффициента фракционной анизотропии проводилось у пациентов в седалищном нерве на уровне средней трети бедра.

Микроциркуляторное русло периферических нервов оценивали методом перфузионной MPT (рисунок 14). Использовали методику метки артериальных спинов (arterial spin labeling, ASL), которая не требует введения контрастного вещества и позволяет количественно оценивать кровоток нервов. Продолжительность исследования составляла одну минуту при частоте регистрации (времени повторения) менее 2 с.

Полученные данные обрабатывали с помощью встроенной постпроцессорной программы (BrainStat), которая включала в себя построение карт кровотока (CBF).

Методика метки артериальных спинов подразумевала использование режима 3D pCASL до внутривенного введения контрастного вещества. Карты кровотока нервов были получены при обработке данных последовательности 3D pCASL (псевдонепрерывное маркирование артериальных спинов), которые проводили со следующими параметрам: 3D FSE, 8-заходное спиральное сканирование с захватом всего объема нерва и последующим реформированием с толщиной срезов 4 мм; FOV = 240x240 мм; матрица 128x128, ZIP 512; TR – 4717 мс; TE – 9,8 мс; NEX=3; постмаркирующая задержка (PLD) – 1525 мс; pixel bandwidth – 976,6 Гц/пиксель. Длительность сканирования – 4 мин 30 с.

Постобработка полученных данных выполнялась при помощи пакета программ ReadyView (GE Healthcare). Во всех случаях карты кровотока

совмещались с анатомическими изображениями T2. Во всех случаях применялась программа коррегистрации – BrainStat (GE Healthcare).

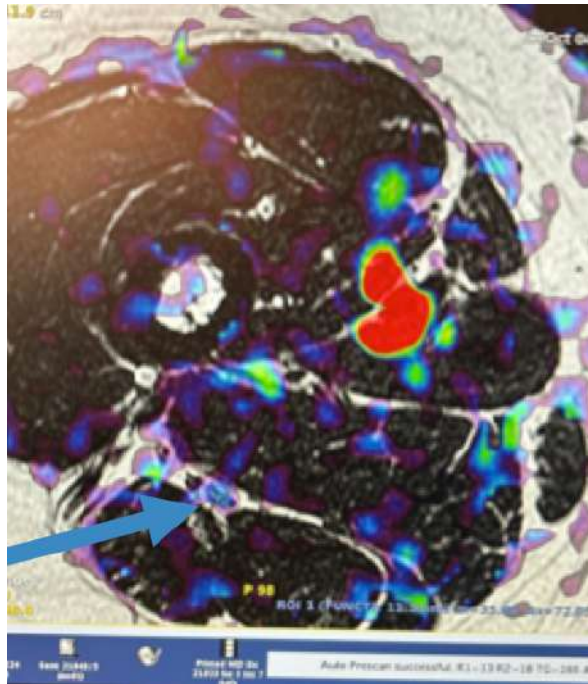


Рисунок 14 – Измерение перфузии седалищного нерва у подростка с сахарным диабетом 1 типа (ASL)

Примечание – Стрелка указывает зону интереса – седалищный нерв.

2.6 Радиомиксный анализ ультразвуковых изображений периферических нервов

Для дифференцировки изменений периферических нервов у исследуемых пациентов был выполнен радиомиксный анализ ультразвуковых изображений периферических нервов.

Радиомиксный анализ (радиомика) – это метод извлечения большого числа количественных признаков (также называемых радиомиксными показателями, РП) из медицинских изображений с использованием специализированных математических алгоритмов. Радиомика помогает отыскать характеристики изображения, преимущественно связанные с текстурой изображения, которые не видны невооруженным глазом. Таким образом, радиомика преобразует

изображение в многомерные количественные данные, что позволяет многократно увеличить объем информации, извлекаемой из каждого медицинского изображения [82].

Процедура применения радиомики включала в себя несколько основных этапов: получение цифрового медицинского изображения, сегментацию области интереса, непосредственно извлечение радиомиксных показателей, отбор значимых радиомиксных показателей, и, наконец, построение и валидацию модели классификатора [83].

Ультразвуковые изображения периферических нервов для радиомиксного анализа были выполнены в серошкальном режиме, отобраны дистальные участки нервов. Ультразвуковое сканирование нервов проводилось с соблюдением правила «перпендикулярности» ультразвукового луча по отношению к зоне исследования для минимизации эффекта анизотропии нервов, с малым количеством геля, с избеганием узких мест (туннелей) для исключения влияния туннельной нейропатии на результат оценки нервов.

Предобработка. Полученные с Canon Aplio i 700 УЗ-изображения представляли собой плоские (2Д) цветные изображения разрешением 1280x960 пикселей, сохраненные вместе с метаданной в формате dicom. Каждый dicom-файл был анонимизирован путем обрезки верхней полосы изображения высотой 70 пикселей, содержащей персональную информацию о пациенте, и сохранения в формат nrrd, который не хранит метаданную, для дальнейшей сегментации. Анонимизированное изображение имело разрешение 1280x890 пикселей. Затем каждое цветное изображение (3 канала: R, G, B; 8 бит на канал) было конвертировано в черно-белое (1 канал, 8 бит на канал) с использованием библиотеки sitk, функции VectorMagnitude.

Сегментация УЗ-изображений. Сегментация производилась вручную врачом ультразвуковой диагностики с 15-летним опытом в УЗ-диагностике нервов в свободном ПО 3D Slicer [83]. В результате сегментации для каждого изображения была получена маска, показывающая область интереса (ROI, region of interest).

Каждая результирующая маска имела точно такое же разрешение, как и сегментируемое изображение (1280×890).

Извлечение радиомиксных показателей. Для извлечения радиомиксных признаков был разработан скрипт на языке Python 3.11 с использованием модулей PyRadiomics, Pandas, Scikit-learn, Matplotlib, Xgboost [84]. К оригинальному изображению применялись следующие фильтры (13): gradient, exponential, squareroot, square, wavelet (HHH, NHL, HLH, HLL, LHH, LHL, LLH, LLL). Из каждого УЗ-изображения извлекалось 7 классов РП: First Order, Shape, GLCM, GLDM, GLRLM, GLSZM, NGTDM. Всего 1239 РП было извлечено из каждого изображения.

Отбор значимых радиомиксных показателей. Перед отбором показателей была проведена z-нормализация по каждому вычисленному РП. Для определения значимых показателей использовались следующие методы: Lasso-регрессия, метод Boruta, Манна – Уитни, ROC-анализ. Для уменьшения потенциальной мультиколлинеарности показателей между отобранными РП рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона. РП, имеющие коэффициент корреляции по модулю больше 0,6, удалялись из рассмотрения.

Построение модели классификатора. Классификация нормы и диабета производилась при помощи логистической регрессии на основе отобранных ранее значимых показателей. Качество построенных моделей оценивалось на основе следующих метрик: ROC AUC, accuracy, precision, recall, F1. Для каждого классификатора была построена ROC-кривая, а также диаграммы ящик с усами для каждого значимого РП. Площадь под ROC-кривой (ROC AUC) обычно используется для демонстрации качества модели, где значение 0,5 означает абсолютно случайное гадание (шанс 50/50), а значение 1 означает идеальную классификацию. Таким образом, модели, для которых значения ROC AUC выше 0,8 считаются хорошими, а выше 0,9 – отличными.

Радиомиксный анализ включал два этапа. Первый этап был выполнен с использованием 80 ультразвуковых изображений периферических нервов у пациентов с СД 1 ($n = 10$) и контрольной группы ($n = 10$), с включением четырех

локализаций периферических нервов верхних и нижних конечностей: срединный на предплечье, большеберцовый на бедре, малоберцовый на бедре, большеберцовый на голени. На втором этапе проведен анализ 197 изображений большеберцовых нервов на голени (уровень лодыжки) у 101 ребенка, 70 – с установленным СД 1 типа и 31 – контрольной группы.

2.7 Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica версия 13.3, StatTech v.4.4.1. Математический анализ состоял из четырех этапов. Уровень значимости был принят $p < 0,05$.

Первый этап включал описательные характеристики групп исследуемых пациентов. Количественные показатели антропометрических, лабораторных, инструментальных исследований пациентов с сахарным диабетом 1 типа, контрольной группы были представлены непараметрическими характеристиками, медианой и процентилями (25; 75). Описание качественных данных исследуемых параметров выполнено с вычислением абсолютных и относительных частот встречаемости признаков в группах и подгруппах.

Второй этап включал анализ установления статистически значимых различий данных антропометрических, лабораторных, инструментальных исследований у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы. Для сравнения количественных данных двух независимых групп использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Для сравнения независимых множественных групп использовался непараметрический критерий Крускала – Уоллиса. Определение различий качественных данных проводили критериями Фишера, Хи-квадрата в соответствии с условиями их применения. Для оценки изменений инструментальных показателей в динамике с учетом клинических и лабораторных данных был использован непараметрический критерий сравнения зависимых переменных в группах «до-после» Уилкоксона. Оценка взаимосвязей антропометрических, лабораторных, инструментальных показателей проводилась

корреляционным анализом с использованием непараметрического критерия Спирмена.

На третьем этапе были вычислены весовые коэффициенты линейной скорости кровотока и периферического сопротивления сосудов орбиты для формирования интегральной шкалы ретробульбарного кровотока методом логистической регрессии, с вычислением разделяющей точки признака (cut-off) по наивысшему значению индекса Юдена. Оценка значимости инструментальных показателей ретробульбарного кровотока и периферических нервов, для прогнозирования исхода, проводилась анализом ROC-кривых.

Четвертый этап включал в себя анализ радиомиксных показателей с применением методов Lasso, Boruta, Манна – Уитни, ROC, с построением моделей-классификаторов и оценкой их качества.

На каждом этапе с целью углубленной оценки вариабельности лабораторных и инструментальных данных под действием факторов риска использовался подход системного анализа декомпозиции целей путем задания выборочных и исключающих условий, таких как «Длительность заболевания», «Возраст», «Уровень гликированного гемоглобина», «Уровень кровотока», «Тип нарушения периферических нервов».

Глава 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Офтальмологические исследования сосудистых нарушений у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Офтальмологическое исследование пациентов с СД 1 типа с проведением офтальмоскопии выявило у 185 пациентов из 228 (81%) наличие изменений органов зрения разного генеза. Изменения включали: миопию у 42 (18%) пациентов, дальнозоркость у 25 (11%) пациентов, астигматизм у 1 (0,4%) пациента, псевдозастойные диски зрительных нервов у 3 (1,3%) пациентов, катаракту у 1 (0,4%), нарушения хода и просвета сосудов на глазном дне (ангиопатия) определены у 97 (42%) пациентов, непролиферативная форма ДР у 8 (3,5%) пациентов, препролиферативная ДР у 4 (1,8%) пациентов, пролиферативная ДР у 4 (1,8%).

Для оценки взаимосвязи результатов офтальмологического исследования с ультразвуковыми показателями гемодинамики ретробульбарных сосудов пациенты с СД 1 типа были разделены на 2 группы, группа 1 (СД с ретинальными изменениями) включала 113 детей и подростков с ретинальными изменениями на глазном дне (нарушения хода и просвета, признаки непролиферативной и препролиферативной форм ДР), группа 2 (СД без ретинальных изменений) – пациентов без сосудистых изменений на глазном дне ($n = 115$). Следующим шагом было проведено сравнение ультразвуковых показателей гемодинамики ретробульбарных сосудов между группами с СД (группа 1 (СД с ретинальными изменениями), группа 2 (СД без ретинальных изменений)) и контрольной группой здоровых, а также между группами с СД (группа 1 и группа 2). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Анализ показателей ультразвуковой доплерографии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и группой контроля, с учетом данных офтальмоскопии

Показатели	Группа 1, $n = 113$			Группа 2, $n = 115$			Группа 3, $n = 66$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75		25	75	
ГА(OD), ЛСК	42,00	37,00	48,00	41,80	36,00	47,70	42,40	38,80	44,75	$P_{1-3}=0,942$ $P_{2-3}=0,540$ $P_{1-2}=0,491$
ГА(OD), RI	0,77	0,72	0,81	0,80	0,76	0,84	0,75	0,72	0,76	$P_{1-3}=0,022$ $P_{2-3}=0,000$ $P_{1-2}=0,002$
ЦАС (OD), ЛСК	11,00	9,60	12,20	11,40	10,00	12,60	11,90	11,15	12,70	$P_{1-3}=0,001$ $P_{2-3}=0,075$ $P_{1-2}=0,084$
ЦАС(OD), RI	0,65	0,62	0,69	0,65	0,62	0,69	0,64	0,61	0,68	$P_{1-3}=0,458$ $P_{2-3}=0,627$ $P_{1-2}=0,765$
ЦВС (OD), ЛСК	5,10	4,60	5,50	5,10	4,70	5,50	5,30	5,00	5,70	$P_{1-3}=0,039$ $P_{2-3}=0,086$ $P_{1-2}=0,966$
ЗКЦА,л (OD). ЛСК	13,20	12,30	14,40	13,50	12,60	14,70	13,85	13,05	14,85	$P_{1-3}=0,025$ $P_{2-3}=0,195$ $P_{1-2}=0,314$

Продолжение таблицы 5

Показатели	Группа 1, $n = 113$			Группа 2, $n = 115$			Группа 3, $n = 66$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75		25	75	
ЗКЦА,л (OD). RI	0,61	0,59	0,64	0,62	0,60	0,64	0,60	0,56	0,63	$P_{1-3}=0,057$ $P_{2-3}=0,013$ $P_{1-2}=0,245$
ЗКЦА,м (OD). ЛСК	13,20	12,30	14,70	13,50	12,30	14,85	13,85	13,05	14,70	$P_{1-3}=0,048$ $P_{2-3}=0,203$ $P_{1-2}=0,559$
ЗКЦА,м (OD). RI	0,60	0,57	0,63	0,62	0,58	0,65	0,59	0,56	0,63	$P_{1-3}=0,235$ $P_{2-3}=0,005$ $P_{1-2}=0,017$
ВГВ (OD), ЛСК	7,50	7,00	8,40	7,70	7,10	8,40	7,20	7,00	7,60	$P_{1-3}=0,036$ $P_{2-3}=0,025$ $P_{1-2}=0,606$
ГА(OS), ЛСК	42,00	36,10	46,80	41,50	36,00	45,00	39,90	34,75	44,10	$P_{1-3}=0,196$ $P_{2-3}=0,469$ $P_{1-2}=0,558$
ГА(OS), RI	0,77	0,73	0,81	0,79	0,76	0,84	0,77	0,74	0,79	$P_{1-3}=0,964$ $P_{2-3}=0,056$ $P_{1-2}=0,029$

Продолжение таблицы 5

Показатели	Группа 1, $n = 113$			Группа 2, $n = 115$			Группа 3, $n = 66$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75		25	75	
ЦАС (OS), ЛСК	11,45	10,00	12,60	11,70	10,70	12,50	12,00	11,50	12,90	$P_{1-3}=0,004$ $P_{2-3}=0,035$ $P_{1-2}=0,335$
ЦАС(OS), RI	0,64	0,61	0,68	0,66	0,63	0,68	0,63	0,60	0,68	$P_{1-3}=0,474$ $P_{2-3}=0,048$ $P_{1-2}=0,095$
ЦВС (OS), ЛСК	5,10	4,70	5,60	5,20	4,60	5,60	5,35	4,90	5,80	$P_{1-3}=0,046$ $P_{2-3}=0,095$ $P_{1-2}=0,914$
ЗКЦА,л (OS). ЛСК	13,90	12,60	15,00	13,50	12,60	15,30	14,55	13,55	15,00	$P_{1-3}=0,050$ $P_{2-3}=0,200$ $P_{1-2}=0,912$
ЗКЦА,л (OS). RI	0,60	0,57	0,64	0,60	0,58	0,63	0,56	0,53	0,61	$P_{1-3}=0,003$ $P_{2-3}=0,006$ $P_{1-2}=0,840$
ЗКЦА,м (OS). ЛСК	13,80	12,60	15,00	13,20	12,60	14,40	14,05	13,35	15,00	$P_{1-3}=0,174$ $P_{2-3}=0,021$ $P_{1-2}=0,276$

Продолжение таблицы 5

Показатели	Группа 1, $n = 113$			Группа 2, $n = 115$			Группа 3, $n = 66$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75		25	75	
ЗКЦА,м (OS). RI	0,61	0,57	0,64	0,60	0,57	0,63	0,58	0,54	0,61	$P_{1-3}=0,002$ $P_{2-3}=0,018$ $P_{1-2}=0,378$
ВГВ (OS), ЛСК	7,55	7,10	8,20	7,80	7,20	8,90	7,40	7,20	8,15	$P_{1-3}=0,996$ $P_{2-3}=0,225$ $P_{1-2}=0,151$

Примечание – OD – справа, OS – слева, ЛСК – линейная скорость кровотока, ЗКЦА,л – задние короткие цилиарные артерии (латеральные), ЗКЦА, м – задние короткие цилиарные артерии (медиальные)

Результаты сравнения показали, что наибольшее количество (одиннадцать показателей) различий было получено при сравнении группы 1 (СД с ДР) и контрольной группы. Определено статистически значимое снижение скорости кровотока в группе пациентов СД с ДР относительно контрольной группы здоровых по сосудам малого диаметра, а именно по ЦАС (OD), ЦВС (OD), ЗКЦА,л (OD), ЗКЦА,м (OD), ЦАС (OS), ЦВС (OS), ЗКЦА,л (OS), тенденция к снижению по ЗКЦА,м (OS). По более крупным сосудам было определено значимое повышение скорости кровотока в группе пациентов СД с ДР относительно контроля по ВГВ (OD) и тенденция к повышению по ГА(OS). Периферическое сопротивление характеризовалось бо́ли высокими значениями у пациентов СД с ДР в сравнении с контрольной группой по ГА(OD), ЗКЦА, м (OS).

Сравнение доплерографических показателей ретробульбарных сосудов в группах СД без ДР с контрольной группой здоровых выявило меньшее количество изменений (шесть показателей). Снижение скорости кровотока было зарегистрировано в группе СД без ДР сравнительно к группе контроля по ЦАС (OS), ЗКЦА, м (OS) и повышение скорости по ВГВ (OD). Изменения по периферическому сопротивлению характеризовались статистически значимым повышением у пациентов СД без ДР относительно контрольной группы по ГА(OD), ЗКЦА,л (OD), ЗКЦА,м (OD), ЗКЦА,л (OS), ЗКЦА,м (OS).

Сравнение ультразвуковых показателей гемодинамики ретробульбарных сосудов у пациентов с СД 1 типа с ДР и без ДР определило небольшое количество изменений (три показателя) относительно сравнений с контрольной группой здоровых детей и подростков. Статистически значимое увеличение периферического сопротивления было зарегистрировано у пациентов СД без ДР в сравнении СД с ДР по ГА(OD), ЗКЦА,м (OD), ГА(OS).

Проведенный анализ групповых сравнений определил следующие закономерности. Скорость кровотока ретробульбарных артерий снижена у пациентов СД с ДР относительно группы контроля. Периферическое сопротивление повышается в сосудах у пациентов с СД 1 типа в сравнении с контрольной группой и более выражено в группе СД без ДР.

Для определения структурных и микрососудистых изменений сетчатки, сосудистой оболочки было проведено исследование показателей оптической когерентной томографии у пациентов с СД 1 типа ($n = 35$) и пациентов контрольной здоровой группы ($n = 20$).

Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии у пациентов с СД 1 типа и контрольной группы включала следующие измерения: толщины сетчатки фовеальной и парафовеальной зон, толщины сетчатки в макулярной области поверхностного и глубокого сплетения, плотности сосудов поверхностного и глубокого сплетения микроциркуляторного русла сетчатки, параметров кровоснабжения диска зрительного нерва. Характеристика параметров измерений и сравнение в группах представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели оптической когерентной томографии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы

Показатели	СД 1 типа, $n = 35$			Контроль, $n = 20$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Толщина общего ретинального слоя по секторам, справа							
OD. Minimum in foveal	186,00	177,00	198,00	197,00	181,00	201,50	0,210
OD. Central sector1	231,00	218,00	245,00	245,50	223,50	257,00	0,220
OD.Area thickness1	280,00	274,00	288,00	286,50	274,00	295,00	0,350
OD. Volume1	7,92	7,75	8,16	8,09	7,74	8,33	0,372
OD. Superior inner1	311,00	301,00	324,00	309,00	304,50	323,00	0,966
OD. Inferior inner1	305,00	297,00	318,00	306,00	296,50	315,00	0,977
OD. Nasal inner1	306,50	296,00	321,00	311,00	302,50	318,00	0,568
OD. Temporal inner1	297,00	289,00	308,00	296,50	293,00	312,50	0,635
OD. Superior outer1	276,00	266,00	280,00	285,00	264,50	295,00	0,205
OD. Inferior outer1	266,50	257,00	276,00	275,00	262,50	283,50	0,136

Продолжение таблицы 6

Показатели	СД 1 типа, $n = 35$			Контроль, $n = 20$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
OD. Nasal outer1	294,00	283,00	302,00	299,00	288,50	305,50	0,290
OD.Temporal outer1	262,50	257,00	270,00	267,00	254,50	280,00	0,469
Толщина общего ретинального слоя по секторам, слева							
OS. Minimum in foveal	184,50	175,00	194,00	194,00	180,50	199,00	0,092
OS. Central sector1	230,50	216,00	245,00	242,50	225,00	255,00	0,242
OS.Area thickness1	280,00	275,00	290,00	287,00	274,00	293,50	0,521
OS. Volume1	7,91	7,77	8,19	8,12	7,75	8,29	0,512
OS. Superior inner1	312,50	305,00	323,00	314,00	307,00	324,50	0,823
OS. Inferior inner1	308,50	297,00	319,00	307,00	301,50	319,00	0,802
OS. Nasal inner1	300,50	286,00	310,00	298,00	295,00	312,00	0,606
OS. Temporal inner1	311,00	300,00	320,00	311,50	304,00	317,50	0,867
OS. Superior outer1	272,50	265,00	284,00	283,00	269,50	291,50	0,143
OS. Inferior outer1	264,50	261,00	275,00	274,50	259,00	283,50	0,253
OS. Nasal outer1	261,50	254,00	271,00	267,00	251,50	275,50	0,531
OS. Temporal outer1	293,50	287,00	303,00	301,50	289,50	309,50	0,316
Толщина внешнего слоя сетчатки, справа							
OD. Central.OR1	168,50	163,00	173,00	176,00	166,50	176,50	0,097
OD. Sup.in.OR1	143,00	139,00	152,00	146,00	144,00	152,00	0,181
OD. Inf.in.OR1	141,50	138,00	150,00	144,50	139,50	153,50	0,302
OD. Nas.in.OR1	150,00	143,00	158,00	151,00	147,50	153,50	0,955
OD. Temp.in.OR1	148,50	142,00	153,00	150,50	146,50	155,00	0,265
OD. Sup.out.OR1	136,50	130,00	140,00	138,00	133,00	145,00	0,477
OD. Inf.out.OR1	128,50	122,00	133,00	135,00	127,50	137,50	0,100
OD. Nas.out.OR1	136,50	131,00	141,00	137,00	133,00	146,00	0,419
OD. Temp.out.OR1	132,50	128,00	140,00	138,50	134,00	146,00	0,159
Толщина внешнего слоя сетчатки, слева							
OS. Central.OR1	167,50	164,00	173,00	175,00	167,00	181,00	0,064
OS. Sup.in.OR1	145,00	142,00	149,00	146,00	144,00	149,50	0,452

Продолжение таблицы 6

Показатели	СД 1 типа, $n = 35$			Контроль, $n = 20$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
OS. Inf.in.OR1	140,50	137,00	150,00	142,50	140,00	153,00	0,403
OS. Nas.in.OR1	147,00	142,00	153,00	148,50	146,00	154,50	0,302
OS. Temp.in.OR1	150,00	146,00	159,00	152,50	148,00	158,00	0,495
OS. Sup.out.OR1	137,50	131,00	142,00	139,00	134,00	147,50	0,358
OS. Inf.out.OR1	128,00	123,00	132,00	135,00	125,50	137,00	0,290
OS. Nas.out.OR1	132,00	129,00	138,00	137,00	132,50	144,00	0,159
OS. Temp.out.OR1	137,00	130,00	145,00	140,00	136,50	148,00	0,236
Толщина внутреннего слоя сетчатки, справа							
OD. Central.IR1	64,00	55,00	70,00	73,00	55,00	77,50	0,322
OD. Sup.in.IR1	167,00	160,00	173,00	163,00	160,00	173,00	0,759
OD. Inf.in.IR1	164,50	156,00	173,00	166,00	154,50	171,00	0,867
OD. Nas.in.IR1	159,00	151,00	168,00	162,00	153,00	165,00	0,955
OD. Temp.in.IR1	152,50	143,00	158,00	150,50	143,50	155,00	0,635
OD. Sup.out.IR1	137,50	131,00	142,00	139,00	131,00	144,00	0,645
OD. Inf.out.IR1	137,50	133,00	145,00	140,50	134,00	148,00	0,380
OD. Nas.out.IR1	156,50	150,00	161,00	155,50	149,00	165,00	0,977
OD. Temp.out.IR1	128,00	121,00	135,00	128,50	120,50	133,00	0,748
Толщина внутреннего слоя сетчатки, слева							
OS. Central.IR1	64,00	55,00	72,00	68,50	57,00	75,50	0,655
OS. Sup.in.IR1	166,00	160,00	173,00	165,00	159,00	172,50	0,707
OS. Inf.in.IR1	166,00	158,00	175,00	163,00	156,00	171,50	0,495
OS. Nas.in.IR1	152,00	145,00	160,00	149,50	144,50	156,00	0,512
OS. Temp.in.IR1	156,00	150,00	167,00	156,00	150,50	164,50	0,770
OS. Sup.out.IR1	136,00	130,00	145,00	139,00	130,00	145,00	0,577
OS. Inf.out.IR1	134,50	130,00	145,00	140,00	128,50	146,50	0,707
OS. Nas.out.IR1	131,50	121,00	136,00	127,00	119,00	131,50	0,159
OS. Temp.out.IR1	157,50	148,00	161,00	158,00	146,50	167,00	0,606
Толщина IPL (внутреннего плексiformного слоя) и GCL (слоя ганглиозных клеток сетчатки), справа							
OD. Sup.IPL-GCL1	88,00	84,00	91,00	90,50	85,50	96,00	0,350
OD. Sup-Nas.IPL-GCL1	88,50	86,00	93,00	93,00	86,00	97,00	0,290

Продолжение таблицы 6

Показатели	СД 1 типа, $n = 35$			Контроль, $n = 20$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
OD.Inf-Nas.IPL-GCL1	89,00	85,00	93,00	92,50	87,00	96,50	0,186
OD. Inf-Temp.IPL-GCL1	85,50	83,00	92,00	90,50	83,50	94,50	0,443
OD.Sup-Temp.IPL-GCL1	84,00	80,00	90,00	89,00	83,50	93,00	0,277
Толщина IPL (внутреннего плексiformного слоя) и GCL (слоя ганглиозных клеток сетчатки), слева							
OS. Sup.IPL-GCL1	88,50	84,00	92,00	90,50	86,00	96,50	0,336
OS. Sup-Nas.IPL-GCL1	84,00	80,00	89,00	88,50	80,50	92,50	0,311
OS.Inf-Nas.IPL-GCL1	87,00	83,00	92,00	88,50	83,50	94,50	0,577
OS. Inf.IPL-GCL1	88,00	84,00	91,00	89,00	83,50	93,00	0,770
OS. Inf-Temp.IPL-GCL1	88,00	86,00	94,00	93,00	87,50	96,50	0,271
OS.Sup-Temp.IPL-GCL1	89,50	87,00	94,00	92,00	88,50	97,50	0,231
OD. Sup.NFL+GCL1	122,00	118,00	126,00	123,00	120,00	132,00	0,443
OD. Sup-Nas.NFL+GCL1	123,50	119,00	131,00	126,00	119,50	132,50	0,856
OD.Inf-Nas.NFL+GCL1	125,00	120,00	129,00	129,50	119,50	131,00	0,568
Толщина NFL (слоя нервных волокон) и GCL (слоя ганглиозных клеток сетчатки), справа							
OD. Inf.NFL+GCL1	122,00	119,00	128,00	120,50	116,00	129,00	0,521
OD. Inf-Temp.NFL+GCL1	110,00	108,00	119,00	112,50	109,50	117,00	0,856
OD.Sup-Temp.NFL+GCL1	107,50	103,00	115,00	110,00	106,00	114,00	0,770

Продолжение таблицы 6

Показатели	СД 1 типа, $n = 35$			Контроль, $n = 20$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Толщина NFL (слоя нервных волокон) и GCL (слоя ганглиозных клеток сетчатки), слева							
OS. Sup.NFL+GCL1	121,50	116,00	127,00	124,50	116,50	132,00	0,549
OS. Sup- Nas.NFL+GCL1	110,00	106,00	114,00	109,50	105,00	114,00	0,867
OS.Inf- Nas.NFL+GCL1	114,00	106,00	118,00	111,50	107,50	118,50	0,770
OS. Inf.NFL+GCL1	122,50	118,00	126,00	123,00	116,50	129,00	0,988
OS. Inf- Temp.NFL+GCL1	124,50	121,00	131,00	124,50	121,00	132,50	0,988
OS.Sup- Temp.NFL+GCL1	125,00	119,00	127,00	126,50	118,00	133,00	0,717
Оценка плотности сосудов (Angio Flow Density, AFD) микроциркуляторного русла поверхностного слоя сетчатки по секторам, справа							
OD. Total.Sup1	37,90	34,80	38,90	39,55	36,60	40,25	0,024
OD. Sup.Sup1	37,30	35,40	38,70	39,50	37,20	40,20	0,028
OD. Inf.Sup1	37,90	33,80	39,30	39,35	36,90	40,45	0,070
OD.Center.Sup1	11,85	9,80	15,20	11,75	11,15	14,90	0,955
OD. In.Sup1	34,90	33,10	36,70	37,35	35,20	38,15	0,077
OD. Sup.in.Sup1	35,55	32,70	37,00	37,62	34,90	38,45	0,062
OD. Inf.in.Sup1	34,75	31,90	36,30	36,75	35,50	37,85	0,060
OD. Outer.Sup1	39,40	36,60	40,50	41,05	38,70	41,85	0,024
OD. Sup.out.Sup1	38,65	37,20	40,40	41,20	38,60	41,90	0,026
OD. Inf.out.Sup1	39,50	36,60	40,90	40,65	39,50	42,00	0,048
OD. ETDRS.Sup1	37,65	35,10	39,00	39,65	36,95	40,20	0,028
Оценка плотности сосудов (Angio Flow Density, AFD) микроциркуляторного русла поверхностного слоя сетчатки по секторам, слева							
OS. Total.Sup1	37,40	34,50	38,60	39,20	38,20	39,90	0,001
OS. Sup.Sup1	37,55	34,30	38,60	38,85	37,45	40,20	0,010
OS. Inf.Sup1	37,50	34,30	38,90	39,20	38,70	39,65	0,002

Продолжение таблицы 6

Показатели	СД 1 типа, $n = 35$			Контроль, $n = 20$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
OS.Center.Sup1	9,40	9,00	14,30	12,20	8,10	14,85	0,966
OS. Inner.Sup1	34,00	31,80	36,40	36,60	35,30	37,75	0,018
OS. Sup.in.Sup1	34,40	32,50	36,30	36,90	34,55	38,20	0,066
OS. Inf.in.Sup1	33,25	31,50	36,30	36,45	35,00	37,70	0,007
OS. Outer.Sup1	39,15	36,60	40,30	40,70	39,80	41,25	0,001
OS. Sup.out.Sup1	39,45	37,30	40,30	40,65	39,25	41,30	0,011
OS. Inf.out.Sup1	39,30	35,30	40,70	40,70	40,50	40,95	0,007
OS. ETDRS.Sup1	37,10	34,70	38,20	38,90	38,10	39,30	0,002
Оценка плотности сосудов (Angio Flow Density, AFD) микроциркуляторного русла глубокого слоя сетчатки по секторам, справа							
OD. Total.De1	40,00	38,90	41,30	41,35	40,40	42,40	0,049
OD. Sup.De1	40,70	39,20	42,00	41,50	41,05	42,40	0,100
OD. Inf.De1	40,45	37,90	41,60	41,55	40,85	42,30	0,051
OD.Center.De1	32,30	30,20	35,10	32,10	25,95	34,85	0,577
OD. Inner.De1	42,80	41,20	43,40	43,40	42,80	43,65	0,048
OD. Sup.in.De1	42,70	41,80	43,30	43,80	43,10	44,10	0,009
OD. Inf.in.De1	43,05	40,60	43,50	43,10	42,35	43,45	0,302
OD. Outer.De1	40,85	39,80	42,00	42,45	41,30	43,15	0,006
OD. Sup.out.De1	41,30	40,10	42,50	42,45	41,75	43,20	0,038
OD. Inf.out.De1	41,05	38,20	42,30	42,40	41,50	43,20	0,008
Оценка плотности сосудов (Angio Flow Density, AFD) микроциркуляторного русла глубокого слоя сетчатки по секторам, слева							
OD. ETDRS.De1	41,25	40,00	42,00	42,15	41,30	42,90	0,011
OS. Total.De1	40,70	38,20	41,50	42,05	41,50	42,40	0,000
OS. Superior.De1	40,50	38,60	41,50	42,15	41,30	42,60	0,001
OS. Inferior.De1	41,00	37,80	42,10	42,45	41,90	42,55	0,001
OS.Center.De1	33,95	32,00	36,20	31,15	20,75	34,90	0,081
OS. Inner.De1	42,30	41,20	43,50	43,30	43,05	43,60	0,043
OS. Sup.in.De1	42,75	41,40	43,70	43,40	43,10	43,60	0,136
OS. Inf.in.De1	42,70	40,20	43,30	43,30	43,20	43,55	0,018
OS. Outer.De1	41,35	38,40	42,20	43,00	42,20	43,20	0,000
OS. Sup.out.De1	41,30	38,70	42,40	42,85	42,35	43,50	0,001

Продолжение таблицы 6

Показатели	СД 1 типа, $n = 35$			Контроль, $n = 20$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
OS. Inf.out.De1	41,55	37,80	42,60	42,75	42,65	43,10	0,000
OS. ETDRS.De1	41,45	38,90	42,40	42,60	42,15	42,75	0,000
Примечание – OD – справа, OS – слева, Central sector1 – центральный сектор, Area thickness1 – толщина слоя нервных волокон сетчатки (CHBC), Superior/Sup. – верхний сектор, Inferior/Inf. – нижний сектор, Nasal/Nas. – носовой сектор, Temporal/Temp. – височный сектор, inner1/in. – внутреннее кольцо (парацентральное) диаметром 3 мм, outer1/out. – наружное кольцо (периферическое) диаметром 6 мм, IPL – внутренний плексиформный слой, GCL – слой ганглиозных клеток сетчатки, NFL – слой нервных волокон; GCL – слой ганглиозных клеток сетчатки							

Сравнение показателей ОКТ у пациентов исследуемых групп установило следующие особенности и результаты. Параметры толщины общего ретинального слоя (сетчатки) не имели значимых отличий у пациентов СД 1 типа и контрольной группы, была отмечена слабовыраженная тенденция уменьшения толщины сетчатки наружного кольца диаметром 6 мм (парифовеа) у пациентов СД 1 типа, толщина сетчатки внутреннего кольца диаметром 3 мм (парафовеа) отличалась неравномерностью в разных зонах в исследуемых группах. Параметры толщины внешнего слоя сетчатки не имели статистически значимых отличий и тенденций между исследуемыми группами. Толщина внутреннего слоя сетчатки характеризовалась слабовыраженной тенденцией увеличения у пациентов с СД 1 типа в сравнении с контрольной группой в височном секторе справа (парацентральное), в нижнем секторе слева (парацентральное), в носовом секторе слева (парацентральное), в носовом секторе слева (на периферии). Тенденция уменьшения толщины сетчатки у пациентов СД 1 типа была зарегистрирована в центральном секторе справа, в нижнем секторе справа (на периферии). Толщина внутреннего плексиформного слоя и слоя ганглиозных клеток сетчатки имела слабовыраженную тенденцию уменьшения в группе пациентов СД 1 типа по

сравнению с группой контроля, статистически значимых различий получено не было. Толщина слоя нервных волокон с слоем ганглиозных клеток сетчатки не имела различий и тенденции при анализе исследуемых групп.

Оценка плотности сосудов микроциркуляторного русла поверхностного слоя сетчатки выявила снижение плотности в группе пациентов СД 1 типа относительно группы контроля по показателю общего расчета в верхнем секторе внешней зоны, в верхнем и нижнем секторах внешней зоны с обеих сторон, а также в нижнем секторе слева.

Плотность сосудов микроциркуляторного русла глубокого слоя сетчатки показала снижение плотности у пациентов СД 1 типа относительно группы контроля по показателю общего расчета в верхнем секторе, в нижнем секторе внешней зоны, в верхнем и нижнем секторах внешней зоны с обеих сторон, а также в верхнем секторе внутренней зоны справа, внутренней зоне и нижнем секторе внутренней зоны слева.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о более выраженных изменениях параметров плотности сосудов микроциркуляторного русла (поверхностного и глубокого слоев) и менее выраженных изменениях по параметрам толщины (внешний и внутренний слои) у пациентов с СД 1 типа относительно группы контроля при проведении ОКТ.

Для оценки влияния ретробульбарного кровотока (ультразвуковые показатели) на параметры ОКТ у пациентов с СД 1 типа было проведено сравнение параметров ОКТ у 17 пациентов со сниженной скоростью кровотока по центральной артерии сетчатки (ЦАС) (группа 1) и 18 пациентов с неизменной скоростью кровотока по ЦАС (группа 2). За нормативные значения скорости кровотока по ЦАС принимали общеустановленные нормы 10,3–13,5 см/с [95]. Результаты сравнения представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнение параметров оптической когерентной томографии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в группах со сниженной и неизменной скоростью кровотока по центральным артериям сетчатки

Показатели	Группа 1, $n = 17$			Группа 2, $n = 18$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Толщина общего ретинального слоя по секторам, справа							
OD. Minimum in fovea1	190,50	179,00	199,00	183,00	167,00	186,00	0,105
OD. Central sector1	235,00	219,00	252,00	226,00	208,00	244,00	0,135
OD.Area thickness1	281,00	274,00	285,00	278,00	275,00	295,00	0,958
OD. Volume1	7,94	7,75	8,07	7,86	7,77	8,33	1,000
OD. Superior inner1	311,00	303,00	317,00	312,00	301,00	324,00	0,938
OD. Inferior inner1	309,00	294,00	315,00	300,00	297,00	318,00	0,897
OD. Nasal inner1	308,50	296,00	321,00	303,00	296,00	328,00	0,797
OD. Temporal inner1	299,50	292,00	307,00	296,00	286,00	308,00	0,797
OD. Superior outer1	277,00	270,00	280,00	276,00	266,00	278,00	0,777
OD. Inferior outer1	266,00	263,00	275,00	268,00	254,00	282,00	0,958
OD. Nasal outer1	294,00	283,00	297,00	295,00	289,00	309,00	0,396
OD. Temporal outer1	262,50	257,00	268,00	266,00	259,00	272,00	0,661
OS. Minimum in fovea1	187,00	179,00	194,00	184,00	168,00	187,00	0,315
OS. Central sector1	235,00	221,00	248,00	222,00	210,00	242,00	0,116
OS.Area thickness1	280,50	276,00	285,00	276,00	275,00	290,00	0,877
Толщина общего ретинального слоя по секторам, слева							
OS. Volume1	7,92	7,81	8,06	7,82	7,77	8,21	0,918
OS. Superior inner1	314,50	308,00	319,00	310,00	303,00	327,00	0,979
OS. Inferior inner1	310,00	298,00	318,00	308,00	297,00	319,00	0,877
OS. Nasal inner1	301,50	290,00	310,00	297,00	286,00	309,00	0,816
OS. Temporal inner1	312,50	304,00	320,00	304,00	295,00	329,00	0,607
OS. Superior outer1	271,00	266,00	285,00	277,00	264,00	279,00	0,958
OS. Inferior outer1	265,50	263,00	275,00	264,00	258,00	270,00	0,503
OS. Nasal outer1	262,00	254,00	267,00	260,00	258,00	274,00	0,757
OS. Temporal outer1	293,50	288,00	301,00	295,00	287,00	307,00	0,625

Продолжение таблицы 7

Показатели	Группа 1, $n = 17$			Группа 2, $n = 18$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Толщина внешнего слоя сетчатки, справа							
OD. Central.OR1	168,50	167,00	171,00	170,00	157,00	175,00	0,979
OD. Sup.in.OR1	143,00	137,00	149,00	145,00	142,00	153,00	0,503
OD. Inf.in.OR1	140,00	137,00	150,00	144,00	138,00	152,00	0,537
OD. Nas.in.OR1	150,50	143,00	158,00	154,00	145,00	161,00	0,291
OD. Temp.in.OR1	147,50	141,00	153,00	150,00	148,00	158,00	0,425
OD. Sup.out.OR1	136,50	133,00	141,00	138,00	129,00	139,00	0,816
OD. Inf.out.OR1	128,00	125,00	130,00	130,00	121,00	134,00	0,816
OD. Nas.out.OR1	137,00	131,00	141,00	136,00	131,00	145,00	0,836
OD. Temp.out.OR1	131,00	128,00	140,00	134,00	131,00	141,00	0,471
Толщина внешнего слоя сетчатки, слева							
OS. Central.OR1	169,00	166,00	174,00	167,00	160,00	172,00	0,643
OS. Sup.in.OR1	145,00	142,00	148,00	147,00	143,00	157,00	0,537
OS. Inf.in.OR1	142,00	137,00	150,00	141,00	137,00	152,00	0,877
OS. Nas.in.OR1	147,00	141,00	153,00	149,00	143,00	154,00	0,643
OS. Temp.in.OR1	151,00	145,00	156,00	151,00	149,00	164,00	0,410
OS. Sup.out.OR1	137,50	131,00	141,00	135,00	131,00	143,00	0,958
OS. Inf.out.OR1	128,00	125,00	134,00	127,00	123,00	131,00	0,816
OS. Nas.out.OR1	132,00	130,00	138,00	129,00	127,00	138,00	0,797
OS. Temp.out.OR1	136,50	130,00	144,00	137,00	130,00	148,00	0,571
Толщина внутреннего слоя сетчатки, справа							
OD. Central.IR1	67,50	62,00	72,00	53,00	51,00	64,00	0,034
OD. Sup.in.IR1	167,00	161,00	175,00	169,00	162,00	170,00	0,877
OD. Inf.in.IR1	167,00	154,00	173,00	163,00	159,00	172,00	0,857
OD. Nas.in.IR1	161,00	152,00	171,00	151,00	149,00	168,00	0,172
OD. Temp.in.IR1	155,00	144,00	158,00	148,00	137,00	154,00	0,226
OD. Sup.out.IR1	138,50	132,00	144,00	137,00	132,00	140,00	0,797
OD. Inf.out.IR1	138,50	133,00	144,00	137,00	130,00	145,00	0,797
OD. Nas.out.IR1	156,00	151,00	160,00	160,00	153,00	161,00	0,440
OD. Temp.out.IR1	128,00	122,00	137,00	130,00	127,00	132,00	1,000

Продолжение таблицы 7

Показатели	Группа 1, $n = 17$			Группа 2, $n = 18$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Толщина внутреннего слоя сетчатки, слева							
OS. Central.IR1	67,00	64,00	77,00	55,00	51,00	63,00	0,020
OS. Sup.in.IR1	167,00	160,00	175,00	166,00	163,00	169,00	0,718
OS. Inf.in.IR1	166,00	158,00	176,00	167,00	158,00	174,00	0,857
OS. Nas.in.IR1	153,00	148,00	158,00	149,00	141,00	160,00	0,303
OS. Temp.in.IR1	164,50	152,00	167,00	152,00	149,00	157,00	0,172
OS. Sup.out.IR1	137,00	130,00	145,00	136,00	128,00	139,00	0,607
OS. Inf.out.IR1	136,00	132,00	145,00	134,00	133,00	145,00	1,000
OS. Nas.out.IR1	131,00	121,00	138,00	132,00	124,00	136,00	0,816
OS. Temp.out.IR1	157,00	147,00	161,00	159,00	152,00	159,00	0,537
Толщина IPL (внутреннего плексиформного слоя) и GCL (слоя ганглиозных клеток сетчатки), справа							
OD. Sup.IPL- GCL1 -	88,00	84,00	91,00	88,00	86,00	91,00	0,777
OD. Sup-Nas.IPL- GCL1	88,00	84,00	93,00	90,00	87,00	93,00	0,341
OD. Inf-Nas.IPL- GCL1	88,50	83,00	93,00	90,00	86,00	93,00	0,487
OD. Inf.IPL-GCL1	88,00	84,00	92,00	87,00	87,00	93,00	0,554
OD. Inf- Temp.IPL-GCL1	86,50	81,00	93,00	85,00	84,00	91,00	0,877
OD. Sup- Temp.IPL-GCL1	84,50	79,00	90,00	84,00	82,00	90,00	0,836
Толщина IPL (внутреннего плексиформного слоя) и GCL (слоя ганглиозных клеток сетчатки), слева							
OS. Sup.IPL- GCL1	88,50	84,00	91,00	88,00	86,00	92,00	0,797
OS. Sup-Nas.IPL- GCL1	84,50	80,00	89,00	84,00	83,00	89,00	0,757
OS. Inf-Nas.IPL- GCL1	86,00	82,00	91,00	87,00	87,00	92,00	0,354
OS. Inf.IPL-GCL1	86,00	84,00	91,00	89,00	87,00	91,00	0,381

Продолжение таблицы 7

Показатели	Группа 1, $n = 17$			Группа 2, $n = 18$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
OS. Inf-Temp.IPL-GCL1	88,00	86,00	93,00	87,00	86,00	94,00	0,958
OS.Sup-Temp.IPL-GCL1	90,50	86,00	93,00	89,00	87,00	95,00	0,699
Толщина NFL (слоя нервных волокон) и GCL (слоя ганглиозных клеток сетчатки), справа							
OD. Sup.NFL+GCL1	121,00	117,00	127,00	122,00	121,00	126,00	0,503
OD. Sup-Nas.NFL+GCL1	123,50	119,00	129,00	125,00	121,00	131,00	0,520
OD.Inf-Nas.NFL+GCL1	126,50	119,00	129,00	124,00	121,00	129,00	0,938
OD. Inf.NFL+GCL1	121,00	119,00	128,00	121,00	120,00	123,00	0,520
OD. Inf-Temp.NFL+GCL1	110,00	107,00	120,00	110,00	110,00	115,00	0,757
OD.Sup-Temp.NFL+GCL1	107,50	103,00	116,00	109,00	106,00	114,00	0,938
Толщина NFL (слоя нервных волокон) и GCL (слоя ганглиозных клеток сетчатки), слева							
OS. Sup.NFL+GCL1	120,00	116,00	127,00	122,00	121,00	126,00	0,440
OS. Sup-Nas.NFL+GCL1	110,00	106,00	115,00	110,00	109,00	112,00	0,938
OS.Inf-Nas.NFL+GCL1	113,50	106,00	118,00	114,00	113,00	117,00	0,699
OS. Inf.NFL+GCL1	121,00	117,00	128,00	124,00	122,00	124,00	0,396
OS. Inf-Temp.NFL+GCL1	128,00	119,00	132,00	124,00	123,00	126,00	0,643
OS.Sup-Temp.NFL+GCL1	126,00	118,00	127,00	125,00	122,00	125,00	0,979

Продолжение таблицы 7

Показатели	Группа 1, <i>n</i> = 17			Группа 2, <i>n</i> = 18			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Оценка плотности сосудов (Angio Flow Density, AFD) микроциркуляторного русла поверхностного слоя сетчатки по секторам, справа							
OD. Total.Sup1	38,00	35,20	38,90	37,90	34,10	39,30	0,897
OD. Sup.Sup1	37,90	36,00	38,70	36,50	35,30	38,50	0,699
OD. Inf.Sup1	38,05	35,60	39,20	38,50	33,80	40,30	0,738
OD. Center.Sup1	11,70	9,80	15,40	11,80	9,80	13,10	0,757
OD. In.Sup1	34,60	33,30	36,50	35,30	31,80	38,00	0,816
OD. Sup.in.Sup1	35,65	33,40	36,90	35,50	32,50	37,40	0,797
OD. Inf.in.Sup1	34,60	32,60	36,30	35,10	30,70	38,50	0,797
OD. Outer.Sup1	39,40	37,50	40,50	39,80	36,40	40,60	0,979
OD. Sup.out.Sup1	39,30	37,20	40,40	38,40	37,20	39,90	0,680
OD. Inf.out.Sup1	39,65	37,60	40,70	40,70	35,50	41,50	0,625
OD. ETDRS.Sup1	37,65	36,20	38,80	38,30	34,60	39,30	0,877
Оценка плотности сосудов (Angio Flow Density, AFD) микроциркуляторного русла поверхностного слоя сетчатки по секторам, слева							
OS. Total.Sup1	37,10	34,50	38,40	38,00	35,50	38,80	0,718
OS. Sup.Sup1	37,60	34,40	38,60	37,80	33,70	38,50	0,836
OS. Inf.Sup1	36,55	34,70	38,90	38,30	37,50	38,90	0,471
OS.Center.Sup1	9,85	9,00	15,70	9,20	9,00	14,20	0,571
OS. Inner.Sup1	34,15	31,90	37,80	34,70	33,10	35,20	0,777
OS. Sup.in.Sup1	35,20	33,10	38,30	34,70	33,00	35,20	0,455
OS. Inf.in.Sup1	32,60	31,50	37,00	34,50	32,10	35,00	0,836
OS. Outer.Sup1	38,35	36,60	40,30	40,10	38,90	40,30	0,554
OS. Sup.out.Sup1	39,30	38,00	40,30	39,50	37,30	40,30	0,897
OS. Inf.out.Sup1	38,20	36,30	40,50	40,30	39,80	41,00	0,396
OS. ETDRS.Sup1	37,10	35,20	38,30	38,10	36,10	38,20	0,797
Оценка плотности сосудов (Angio Flow Density, AFD) микроциркуляторного русла глубокого слоя сетчатки по секторам, справа							
OD. Total.De1 -	40,00	39,30	41,30	40,50	38,90	41,30	0,918
OD. Sup.De1	40,35	39,20	41,80	41,20	39,50	42,10	0,554
OD. Inf.De1	41,00	38,60	42,10	40,50	37,90	41,60	0,836

Примечание – OD – справа; OS – слева; Central sector1 – центральный сектор; Area thickness1 – толщина слоя нервных волокон сетчатки (CHBC); Superior/Sup. – верхний сектор; Inferior/Inf. – нижний сектор; Nasal/Nas. – носовой сектор; Temporal/Temp. – височный сектор: inner1/in. – внутреннее кольцо (парацентральное) диаметром 3 мм; outer1/out. – наружное кольцо (периферическое) диаметром 6 мм; IPL – внутренний плексиформный слой; GCL – слой ганглиозных клеток сетчатки; NFL – слой нервных волокон; GCL – слой ганглиозных клеток сетчатки; ЦАС – центральная артерия сетчатки; ЛСК – линейная скорость кровотока

Сравнения параметров ОКТ у пациентов СД 1 типа в группах со сниженной и неизменной скоростью кровотока по ЦАС показали статистически значимое увеличение толщины центральной зоны внутреннего слоя сетчатки и выраженную тенденцию утолщения внутреннего слоя сетчатки носового и височного секторов внутреннего кольца (парацентральные зоны) у пациентов с низкой скоростью кровотока ЦАС. Толщина общего ретинального слоя в центральных секторах характеризовалась устойчивой тенденцией к увеличению у пациентов со сниженной скоростью кровотока по ЦАС. Параметры толщины внутреннего слоя сетчатки, толщины плексиформного слоя, толщины слоя нервных волокон и ганглиозных клеток сетчатки, параметры плотности сосудов микроциркуляторного русла глубокого и поверхностного слоев при сравнении не имели статистически значимых различий и выраженных тенденций в группах со сниженной и неизменной скоростью кровотока по ЦАС.

Проведенный анализ позволяет сделать вывод о влиянии скорости кровотока ЦАС у пациентов СД 1 типа в молодом возрасте на параметры толщины общего и внутреннего слоя сетчатки в центральных секторах и отсутствии признаков влияния на параметры плотности сосудов микроциркуляторного русла сетчатки, полученные при ОКТ.

3.2 Ультразвуковые показатели ретробульбарного кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Ультразвуковая диагностика глазных яблок и орбит у исследуемых групп пациентов при нативном осмотре зарегистрировала отсутствие изменений структуры передних, задних отделов глазного яблока и ретроокулярной зоны. Оболочки глаза не утолщены, целостность сохранена, отслоения сетчатки отсутствовали. Прозрачность светопреломляющих сред глаза, а именно стекловидного тела и хрусталика, не изменена, без помутнений. Прямые мышца

глазных яблок не утолщены, типичной структуры, с хорошей дифференцировкой от ретробульбарной клетчатки.

При проведении цветовой и импульсно-волновой доплерографии сосудов орбиты по всем сосудам был зарегистрирован магистральный тип кровотока. Гемодинамические показатели удалось измерить в полном объеме без ограничений у всех включенных в исследование пациентов. Сравнение показателей доплерографии ретробульбарных сосудов у детей и подростков с СД 1 типа в сравнении с группой здоровых детей представлены в таблице 8.

Скорость кровотока по крупным глазным артериям не имела отличий у пациентов с СД 1 типа в сравнении с группой здоровых детей. Периферическое сопротивление глазных артерий у больных с СД 1 типа имело более высокие значения, что соответствует снижению эластичности сосудистой стенки. Анализ изменений кровотока по сосудам малого диаметра, по центральным артериям сетчатки зарегистрировал статистически значимое снижение скорости кровотока в группе пациентов СД 1 типа без изменений периферического сопротивления. Гемодинамика по задним коротким цилиарным артериям характеризовалась слабовыраженным снижением скорости кровотока и повышением периферического сопротивления в группе детей и подростков с СД 1 типа. Венозный кровоток по верхним глазным венам характеризовался более высокой скоростью, а по центральным венам сетчатки был снижен в группе СД 1 типа (таблица 8).

Таблица 8 – Анализ ультразвуковых показателей кровотока в ретробульбарных сосудах у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы

Показатели	Сахарный диабет 1 типа			Контроль			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
ГА, см/с (OD)	42,00	36,80	47,95	42,20	38,20	44,70	0,452
ГА, RI (OD)	0,77	0,73	0,81	0,75	0,73	0,76	0,003
ГА, см/с (OS)	42,00	36,00	45,00	39,10	34,50	43,70	0,109

Продолжение таблицы 8

Показатели	Сахарный диабет 1 типа			Контроль			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		+	75		25	75	
ГА, RI (OS)	0,77	0,74	0,82	0,77	0,74	0,79	0,437
ЦАС, см/с (OD)	11,00	9,70	12,50	11,9	11,30	12,70	0,001
ЦАС, RI (OD)	0,65	0,62	0,69	0,66	0,620	0,68	0,824
ЦАС, см/с (OS)	11,50	10,20	12,50	12,2	11,60	12,80	0,001
ЦАС, RI (OS)	0,65	0,62	0,68	0,63	0,61	0,68	0,351
ЦВС, см/с (OD)	5,10	4,60	5,50	5,20	5,00	5,60	0,135
ЦВС, см/с (OS)	5,10	4,60	5,60	5,30	4,90	5,80	0,082
ЗКЦА,л,см/с (OD)	13,50	12,60	14,40	13,90	12,90	15,00	0,080
ЗКЦА, л, RI (OD)	0,62	0,59	0,64	0,61	0,56	0,63	0,065
ЗКЦА,м, см/с(OD)	13,50	12,30	14,70	13,80	12,90	14,55	0,224
ЗКЦА,м, RI (OD)	0,60	0,58	0,64	0,59	0,56	0,62	0,021
ЗКЦА,л, см/с (OS)	13,80	12,60	15,00	14,20	12,90	15,00	0,194
ЗКЦА,л, RI (OS)	0,60	0,57	0,64	0,56	0,53	0,61	0,005
ЗКЦА,м, см/с (OS)	13,45	12,60	15,00	13,80	13,05	14,85	0,403
ЗКЦА,м, RI (OS)	0,60	0,57	0,63	0,58	0,54	0,61	0,003
ВГВ, см/с (OD)	7,60	7,10	8,40	7,20	7,10	7,50	0,024
ВГВ, см/с (OS)	7,60	7,10	8,40	7,40	7,20	8,10	0,595
Примечание – OD – правая орбита, OS – левая орбита, ГА – глазная артерия, ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЦВС – центральная вена сетчатки, ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии, ВГВ – верхняя глазная вена, RI – индекс резистентности, м – медиальная, л – латеральная							

3.3 Анализ влияния длительности заболевания, лабораторных показателей на вариабельность ретробульбарного кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Для оценки влияния факторов риска на гемодинамику ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1 типа в молодом возрасте было выполнено ряд этапов.

Первоначально провели анализ влияния длительности заболевания на вариабельность ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1 типа в группе 1 у пациентов с длительностью СД 1 типа до 5 лет, группе 2 – пациентов с длительностью 5–10 лет, группе 3 – пациентов с длительностью СД более 10 лет.

Анализ изменений гемодинамики сосудов орбиты в разные сроки заболевания представлен в таблице 9. Крупные глазные артерии характеризовались отсутствием значимых изменений скорости кровотока, но имели отличия по периферическому сопротивлению без определения траектории с увеличением длительности СД 1 типа. Гемодинамика центральных артерий сетчатки имела статистически значимое снижение скорости кровотока, с минимальным значением в группе 3. Периферическое сопротивление центральных артерий сетчатки регистрировалось в пределах нормативных значений, без отличий в сравниваемых группах. Задние короткие цилиарные артерии не различались по скорости кровотока и периферическому сопротивлению у детей с СД1 типа в разные сроки заболевания. Кровоток в венах ретробульбарной области характеризовался отсутствием значимых изменений по верхним глазным венам и присутствием отличий по центральным венам сетчатки за счет более высокого диапазона значений в группе 3.

Далее был проведен внутригрупповой анализ изменений ретробульбарного кровотока у пациентов с СД1 типа с высокой детализацией различий.

Сравнение показателей гемодинамики у пациентов с СД 1 типа в раннем возрасте в группе 1 и группе 2 показало отсутствие статистически значимых отличий скорости кровотока по артериям малого калибра.

Таблица 9 – Анализ ретробульбарного кровотока у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания

Показатели	Группа 1			Группа 2			Группа 3			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75		25	75	
ГА, см/с (OD)	42	36,80	50,20	42	36	46	42,5	39,1	48	P ₁₋₂₋₃ =0,564 P ₁₋₂ =0,366 P ₂₋₃ =0,356 P ₁₋₃ =0,896
ГА, RI (OD)	0,79	0,73	0,83	0,76	0,74	0,80	0,76	0,71	0,79	P ₁₋₂₋₃ =0,052 P ₁₋₂ =0,094 P ₂₋₃ =0,337 P ₁₋₃ =0,029
ГА, см/с (OS)	41,80	36,00	45,00	41	36	45	42,1	36	45,90	P ₁₋₂₋₃ =0,956 P ₁₋₂ =0,818 P ₂₋₃ =0,840 P ₁₋₃ =0,836
ГА, RI (OS)	0,78	0,74	0,83	0,76	0,73	0,79	0,76	0,74	0,81	P ₁₋₂₋₃ =0,049 P ₁₋₂ =0,017 P ₂₋₃ =0,553 P ₁₋₃ =0,214
ЦАС, см/с (OD)	11,10	9,90	12,50	11,05	9,70	12,50	10,15	8,70	11,80	P ₁₋₂₋₃ =0,077 P ₁₋₂ =0,437 P ₂₋₃ =0,102 P ₁₋₃ =0,024

Продолжение таблицы 9

Показатели	Группа 1			Группа 2			Группа 3			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75		25	75	
ЦАС, RI (OD)	0,64	0,61	0,69	0,65	0,62	0,69	0,66	0,63	0,69	P ₁₋₂₋₃ =0,468 P ₁₋₂ =0,335 P ₂₋₃ =0,676 P ₁₋₃ =0,320
ЦАС, см/с (OS)	11,60	10,50	12,50	11,50	10,20	12,70	10,65	9,20	11,90	P ₁₋₂₋₃ =0,020 P ₁₋₂ =0,913 P ₂₋₃ =0,013 P ₁₋₃ =0,007
ЦАС, RI (OS)	0,65	0,62	0,68	0,65	0,62	0,67	0,64	0,61	0,69	P ₁₋₂₋₃ =0,987 P ₁₋₂ =0,998 P ₂₋₃ =0,843 P ₁₋₃ =0,923
ЦВС, см/с (OD)	5,20	4,70	5,50	5,00	4,60	5,50	5,20	4,60	5,50	P ₁₋₂₋₃ =0,433 P ₁₋₂ =0,180 P ₂₋₃ =0,630 P ₁₋₃ =0,817
ЦВС, см/с (OS)	5,20	4,80	5,60	5,00	4,60	5,30	5,20	4,90	6,100	P ₁₋₂₋₃ =0,017 P ₁₋₂ =0,014 P ₂₋₃ =0,026 P ₁₋₃ =0,391

Продолжение таблицы 9

Показатели	Группа 1			Группа 2			Группа 3			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75		25	75	
ЗКЦА,л, см/с (OD)	13,50	12,60	14,40	12,90	12,30	14,40	14,00	12,60	14,55	P ₁₋₂₋₃ =0,223 P ₁₋₂ =0,388 P ₂₋₃ =0,114 P ₁₋₃ =0,193
ЗКЦА,л, RI (OD)	0,62	0,57	0,65	0,62	0,60	0,64	0,62	0,59	0,64	P ₁₋₂₋₃ =0,917 P ₁₋₂ =0,969 P ₂₋₃ =0,678 P ₁₋₃ =0,724
ЗКЦА,м, см/с (OD)	13,50	12,50	14,70	13,20	12,30	15,00	13,35	12,15	14,70	P ₁₋₂₋₃ =0,704 P ₁₋₂ =0,428 P ₂₋₃ =0,992 P ₁₋₃ =0,609
ЗКЦА,м, RI (OD)	0,60	0,57	0,63	0,62	0,59	0,64	0,60	0,57	0,62	P ₁₋₂₋₃ =0,055 P ₁₋₂ =0,086 P ₂₋₃ =0,024 P ₁₋₃ =0,322
ЗКЦА,л, см/с (OS)	13,50	12,50	15	14,00	12,90	15,00	14,10	13,55	15,00	P ₁₋₂₋₃ =0,109 P ₁₋₂ =0,110 P ₂₋₃ =0,479 P ₁₋₃ =0,076

Продолжение таблицы 9

Показатели	Группа 1			Группа 2			Группа 3			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75		25	75	
ЗКЦА,л, RI (OS)	0,60	0,56	0,63	0,61	0,58	0,64	0,60	0,59	0,64	P ₁₋₂₋₃ =0,072 P ₁₋₂ =0,037 P ₂₋₃ =0,913 P ₁₋₃ =0,118
ЗКЦА,м, см/с (OS)	13,20	12,60	14,70	13,80	12,30	15,00	13,80	12,75	15,30	P ₁₋₂₋₃ =0,251 P ₁₋₂ =0,406 P ₂₋₃ =0,356 P ₁₋₃ =0,100
ЗКЦА,м, RI (OS)	0,60	0,57	0,63	0,61	0,58	0,65	0,60	0,57	0,64	P ₁₋₂₋₃ =0,327 P ₁₋₂ =0,145 P ₂₋₃ =0,403 P ₁₋₃ =0,773
ВГВ, см/с (OD)	7,70	7,20	8,50	7,50	7,00	8,20	7,50	7,00	8,30	P ₁₋₂₋₃ =0,228 P ₁₋₂ =0,108 P ₂₋₃ =0,891 P ₁₋₃ =0,278

Продолжение таблицы 9

Показатели	Группа 1			Группа 2			Группа 3			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75		25	75	
ВГВ, см/с (OS)	7,70	7,20	8,90	7,50	7,10	8,30	7,70	7,00	8,10	$P_{1-2-3}=0,171$ $P_{1-2}=0,108$ $P_{2-3}=0,831$ $P_{1-3}=0,152$
Примечание – OD – правая орбита, OS – левая орбита, ГА – глазная артерия, ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЦВС – центральная вена сетчатки, ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии, ВГВ – верхняя глазная вена, RI – индекс резистентности, м – медиальная, л – латеральная										

При оценке венозного кровотока зарегистрировано значимое снижение скорости по центральным венам сетчатки при увеличении длительности СД 1 типа. Периферическое сопротивление имело разнонаправленную траекторию, а именно небольшое снижение по крупным глазным артериям и повышение значений по артериям малого диаметра, задним коротким цилиарным артериям (таблица 9).

Внутригрупповой анализ исследуемых показателей в группе 2 и группе 3 показал выраженные различия и тенденцию снижения скорости кровотока по центральным артериям сетчатки с ростом длительности СД 1 типа. Задние короткие цилиарные артерии характеризовались снижением периферического сопротивления с увеличением длительности СД 1 типа без значимых изменений скорости кровотока. Более крупные глазные артерии не имели отличий по скорости кровотока и периферическому сопротивлению с ростом длительности заболевания. По венозному оттоку было зарегистрировано усиление скорости по центральным венам сетчатки при увеличении стажа заболевания (таблица 9).

Анализ изменений ретробульбарного кровотока в группе 1 и группе 3 у пациентов с СД 1 типа в младшем возрасте установил отчетливое снижение скорости кровотока по артериям малого диаметра, центральным артериям сетчатки и снижение периферического сопротивления по глазным артериям при увеличении длительности СД 1 типа. Другие показатели кровотока не имели статистически значимых отличий (см. таблицу 9).

Анализ изменений гемодинамики кровотока по ретробульбарным артериям при разной длительности СД 1 типа в сравнении контрольной группой представлен в таблицах 9, 10. Устойчивые значимые нарушения при увеличении длительности заболевания в сравнении с контрольной группой здоровых определены по центральным артериям сетчатки, с наибольшим отличием скорости между группой 1 и группой 3 (рисунок 15).

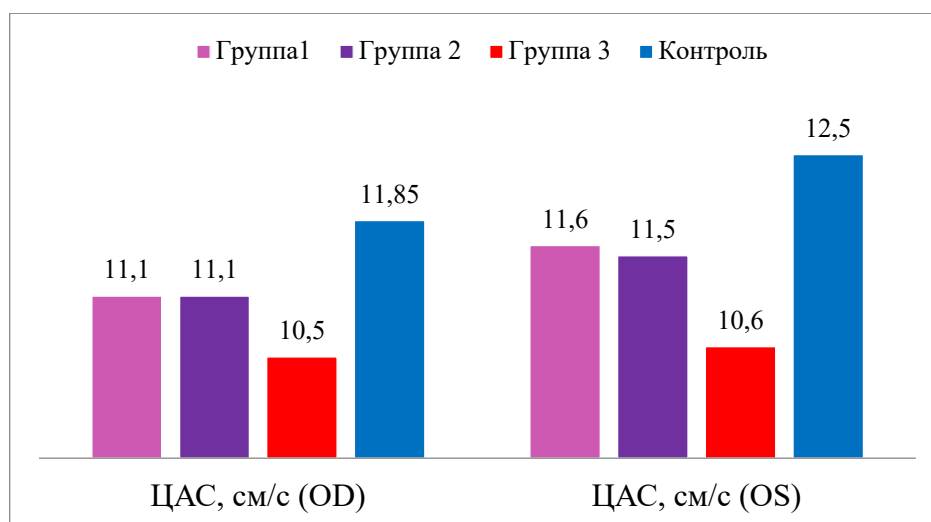


Рисунок 15 – Вариабельность скорости кровотока по центральной артерии сетчатки у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в молодом возрасте при разных сроках заболевания и контрольной группы
Примечание – OD – справа; OS – слева.

С целью установления временной траектории изменений гемодинамики по ретробульбарным артериям был проведен анализ частоты встречаемости изменений в зависимости от длительности СД 1 типа.

В результате было установлено наибольшее количество изменений по показателям кровотока сосудов орбиты у детей и подростков с СД 1 типа в первые 5 лет заболевания по глазным артериям, в период 5–10 лет по глазным артериям и центральным артериям сетчатки, в отдаленные сроки заболевания, более 10 лет, по центральным артериям сетчатки (таблица 10). Отдельное внимание обращает траектория нарастания числа изменений кровотока по центральным артериям сетчатки с увеличением длительности СД 1 типа (рисунок 16).

Таблица 10 – Анализ частоты изменений гемодинамики по ретробульбарным сосудам при разной длительности сахарного диабета 1 типа у детей и подростков

Показатели		Группа 1	Группа 2	Группа 3	<i>p</i>
ГА	Есть изменения	52 (45,5%)	29 (35,2%)	13 (44,8%)	0,382
	Нет изменений	63 (54,5%)	60 (64,8%)	17 (55,2%)	

Продолжение таблицы 10

Показатели		Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
ЗКЦА	Есть изменения	20 (17,4%)	21 (25,8%)	9 (30,4%)	0,270
	Нет изменений	95 (82,6%)	62 (74,2%)	21 (69,6%)	
ЦАС	Есть изменения	51 (44,4%)	48 (57,8%)	19 (64,3%)	0,098
	Нет изменений	64 (55,6%)	35 (42,2%)	11 (35,7%)	

Примечание – ГА – глазная артерия, ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии, ЦАС – центральная артерия сетчатки

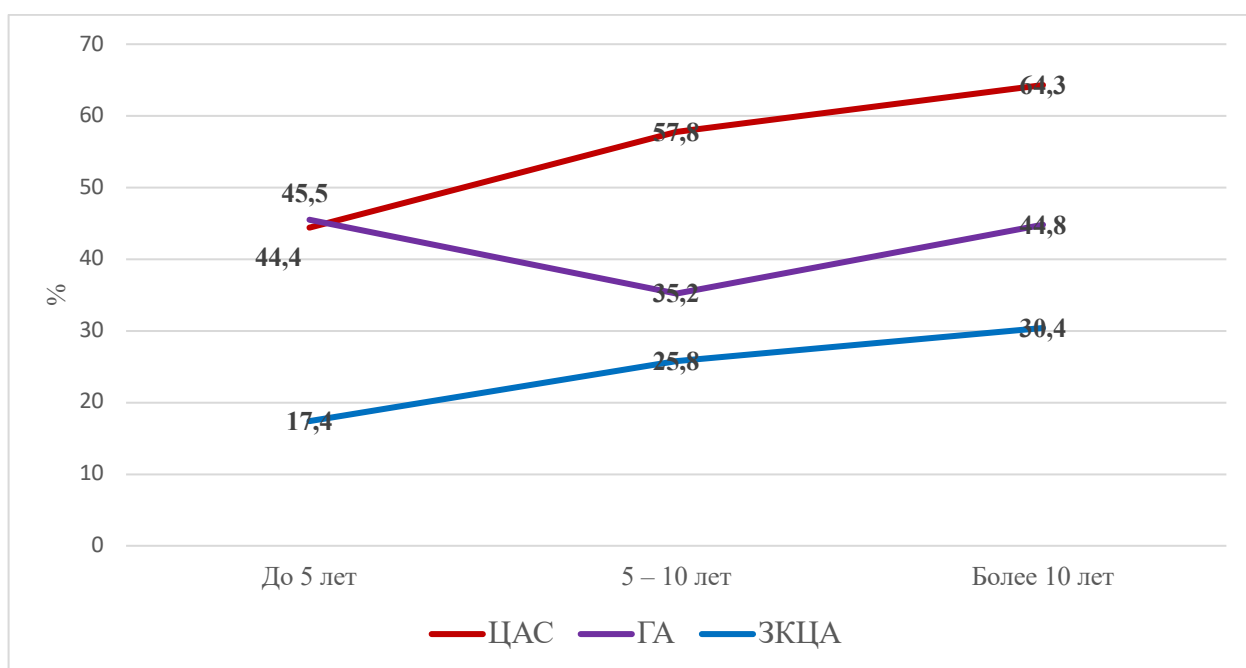


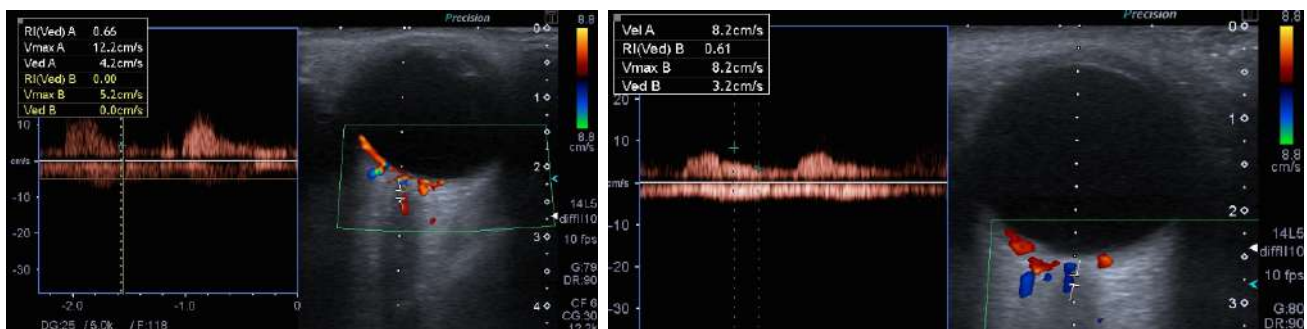
Рисунок 16 – Частота изменений гемодинамики по ретробульбарным артериям у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа при разной длительности заболевания

Принимая во внимание наиболее устойчивые и выраженные изменения гемодинамики по ЦАС у пациентов с СД 1 типа в молодом возрасте, выявленные при сравнении с контрольной группой, при межгрупповом сравнении и анализе частоты изменений в разные сроки СД 1 типа, можно сделать вывод, что данный

показатель наиболее полно характеризует состояние гемодинамики по ретробульбарным сосудам при СД 1 типа в детском и подростковом возрасте.

Второй этап включал анализ влияния липидного обмена, биохимических показателей и гликированного гемоглобина на вариабельность кровотока сосудов орбиты в группе пациентов с СД 1 типа.

Для выполнения задачи было выделено две подгруппы по уровню кровотока в центральных артериях сетчатки. Первая подгруппа 1 – с «Нормальным кровотоком по центральной артерии сетчатки» составляла 107 пациентов с СД 1 типа, вторая подгруппа 2 – с «Сниженным кровотоком по центральной артерии сетчатки» составляла 121 пациентов. На рисунке 17 приведены примеры ультразвуковой доплерографии неизмененного и сниженного кровотока ЦАС и ЦВС у детей с СД 1 типа.



а

б

Рисунок 17 – Ультразвуковая доплерография центральной артерии сетчатки и центральной вены сетчатки у детей с сахарным диабетом 1 типа. Архив собственных исследований

Примечание – *а* – неизменный кровоток: ЛСК=12,2 см/с; RI=0,66; ЦВС ЛСК=5,2 см/с; *б* – сниженный кровоток: ЛСК=8,2 см/с; RI=0,61; ЦВС ЛСК=3,2 см/с.

Данные таблицы 11 свидетельствуют о наличии значимого повышения уровня триглицеридов и гликированного гемоглобина у пациентов СД 1 типа со сниженным кровотоком по центральным артериям сетчатки.

Таблица 11 – Анализ показателей липидного обмена, биохимических показателей и гликированного гемоглобина у пациентов с «Нормальным кровотоком по центральной артерии сетчатки» и «Сниженным кровотоком по центральной артерии сетчатки»

Показатели	Подгруппа 1, $n = 107$			Подгруппа 2, $n = 121$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
АлАт	18,10	14,90	20,80	17,00	14,50	20,40	0,141
Альфа-амилаза	22,95	19,50	27,40	23,30	19,10	28,30	0,890
АсАт	11,00	10,00	15,00	11,00	10,00	14,00	0,882
Билирубин общий	1,05	0,90	1,50	1,00	0,90	1,50	0,945
Билирубин прямой	4,53	4,27	4,84	4,51	4,20	4,80	0,611
Калий	2,38	2,28	2,49	2,35	2,25	2,48	0,183
Кальций	54,50	48,00	60,00	56,00	49,00	62,00	0,587
Креатинин	4,80	4,00	5,70	5,00	4,20	5,60	0,880
Мочевина	139,70	137,70	141,90	139,00	137,50	140,40	0,051
Натрий	70,80	67,10	74,80	70,10	67,20	74,50	0,943
Общий белок	1,70	1,60	1,80	1,70	1,51	1,79	0,062
Фосфор	105,60	105,00	107,00	105,60	105,00	106,80	0,533
Хлор	391,50	293,00	480,00	385,00	250,00	500,00	0,619
ЩФ	22,95	19,50	27,40	23,30	19,10	28,30	0,897
Холестерин	4,97	4,34	5,6	5,03	4,3	5,79	0,992
Триглицериды	0,70	0,57	1,06	0,86	0,70	1,21	0,002
ХС-ЛПНП	2,7	2,0	3,3	2,6	2,0	3,4	0,944
ХС-ЛПВП	1,96	1,5	2,23	1,96	1,4	2,2	0,622
HbAс1	8,4	7,5	9,5	9,0	7,8	10,6	0,043

Для оценки взаимосвязи между показателями липидного обмена, гликированного гемоглобина и показателями ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1 типа в детском возрасте был выполнен корреляционный анализ Спирмена с уровнем значимости $p < 0,05$, представленный в таблице 12.

Таблица 12 – Анализ взаимосвязи между показателями липидного обмена, гликированного гемоглобина и показателями ретробульбарного кровотока у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в детском и подростковом возрасте

Показатели	ГА, см/с	ГА, RI	ЦАС, см/с	ЦАС, RI	ЦВС, см/с	ЗКЦА, см/с	ЗКЦА, RI	ВГВ, см/с
Холестерин	0,05	0,11	–0,04	–0,01	0,07	–0,10	–0,12	0,03
Триглицериды	0,26*	0,02	–0,17*	–0,08	–0,13	0,10	–0,09	0,02
ХС-ЛПНП	0,13	0,04	0,08	–0,04	–0,01	–0,18*	–0,15	0,05
ХС-ЛПВП	0,00	0,18*	0,04	0,22*	0,16*	0,02	0,16*	–0,09
HbA _{1c}	0,06	0,05	–0,41*	–0,06	0,06	–0,21*	–0,10	0,15
Примечание – * – взаимосвязи показателей с уровнем значимости $p < 0,05$								

Результаты анализа, представленные в таблице 12, свидетельствуют о наличии взаимосвязи слабой силы между отдельными показателями липидного обмена и ретробульбарного кровотока. Уровень триглицеридов имеет положительную прямо пропорциональную связь со скоростью кровотока по ГА и обратно пропорциональную связь со скоростью по ЦАС, следовательно, его повышение сопровождается увеличением скорости кровотока ГА и снижением скорости ЦАС. ХЛНП имеет обратно пропорциональную зависимость с скоростью ЗКЦА, его увеличение сопровождается снижением скорости кровотока по ЗКЦА. ХЛВП имеет прямо пропорциональную зависимость с индексами периферического сопротивления ГА, ЗКЦА, ЦАС и скоростью кровотока по ЦВС, следовательно, его увеличение сопровождается повышением зависимых показателей. HbA_{1c} имеет обратно пропорциональную зависимость с скоростью кровотока ЦАС и ЗКЦА, его увеличение сопровождается снижением скорости кровотока по данным сосудам.

3.4 Роль вариабельности гликемии в изменениях ретробульбарного кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Для анализа влияния показателей контроля гликемии на ретробульбарный кровоток детей и подростков с СД 1 типа ($n = 161$) было выделено 2 подгруппы. Критерием отбора в подгруппы был выбран результат интегральной УЗ-шкалы.

Подгруппа 1 («Сниженный кровоток», $n = 73$) включала пациентов со значениями интегральной УЗ-шкалы более 4, что свидетельствовало о признаках ишемии сетчатки. В подгруппу 2 («Неизмененный кровоток», $n = 155$) входили пациенты со значениями шкалы менее или равными 4, что соответствовало незначимым изменениям ретробульбарного кровотока.

Сравнение показателей контроля гликемии у пациентов с СД 1 типа с «Сниженным» и «Неизмененным» ретробульбарным кровотоком представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Анализ показателей контроля гликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в подгруппе 1 и подгруппе 2

Показатели	Подгруппа 1, n=73			Подгруппа 2, n=155			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
GMI.1	8,20	7,30	9,00	8,00	7,20	8,50	0,149
ВВД.1	29,50	21,50	53,50	21,00	10,00	26,00	0,000
ВЦД.1	70,00	38,50	78,00	79,00	72,00	90,00	0,000
ВНД.1	1,50	0,00	4,00	0,00	0,00	1,00	0,000
GMI.2	8,00	7,15	8,65	7,70	7,20	8,20	0,409
ВВД.2	27,00	21,00	57,50	19,00	10,00	27,00	0,000
ВЦД.2	69,50	39,50	77,00	79,00	73,00	88,00	0,000
ВНД.2	1,00	0,00	2,00	0,00	0,00	1,00	0,027
GMI.3	7,80	7,25	9,00	7,60	7,20	8,20	0,091
ВВД.3	29,50	20,50	59,50	17,00	9,00	23,00	0,000
ВЦД.2	68,50	37,50	79,00	82,00	75,00	89,00	0,000
ВНД.3	0,00	0,00	1,50	0,00	0,00	1,00	0,248
Примечание – 1 – исходный результат; 2 – промежуточный результат; 3 – заключительный результат							

Результат сравнения в исследуемых группах показал на фоне отсутствия значимой разницы по GMI наличие значимых различий по показателям контроля гликемии. Показатель «время выше целевого диапазона» (ВВД) характеризовался превышением целевых значений и статистически значимым увеличением у пациентов со «Сниженным кровотоком» во всех точках измерения, что соответствует преобладанию гипергликемии у данной группы пациентов.

Показатель «Время в пределах целевого диапазона» (ВЦД) характеризовался снижением относительно целевых значений в большинстве измерениях и был статистически значимо ниже у пациентов с «Сниженным кровотоком». Показатель «Время ниже целевого диапазона» (ВНД) соответствовал целевым значениям, но был повышен у пациентов со «Сниженным кровотоком» при двух измерениях (таблица 14).

Таблица 14 – Показателей контроля гликемии в группах «Сниженный кровоток» и «Неизмененный кровоток» ретробульбарных артерий у детей и подростков при разной длительности сахарного диабета 1 типа

	До 5 лет		5–10 лет		Более 10 лет	
	Снижен- ный кровоток ЦАС	Неизменен- ный кровоток ЦАС	Снижен- ный кровоток ЦАС	Неизменен- ный кровоток ЦАС	Снижен- ный кровоток ЦАС	Неизменен- ный кровоток ЦАС
GMI.1	8,2	7,6	8,05	8,2	8,55	7,9
ВВД.1*	24,5	17	43,5	23	46,5	18
ВЦД.1*	73,5	83	54,5	75	43,5	82
ВНД.1	1	0	2	0	2,5	0
GMI.2	7,8	7,5	8,15	8	8,1	7,5
ВВД.2*	23,5	15	44	21	55,5	16
ВЦД.2*	75	85	53	77	43	84
ВНД.2	0	0	1,5	1	2	0
GMI.3	8,4	7,5	7,7	8,1	7,75	7,4
ВВД.3*	28	16	57,5	22	40,5	16
ВЦД.2*	71,5	84	39	77	53,5	84
ВНД.3	0	0	0,5	0	2,5	0

Примечание – * – наличие статистически значимых отличий в сравниваемых группах ($p < 0,05$), ВВД – время выше целевого диапазона (%), ВЦД – время в пределах целевого диапазона (%), ВНД – время ниже целевого диапазона (%), GMI – индикатор управления глюкозой, 1 – исходный результат, 2 – промежуточный результат, 3 – заключительный результат

Для определения сроков развития изменений гемодинамики ретробульбарных сосудов в ответ на изменения показателей контроля гликемии было проведено сравнение групп «Сниженный кровоток» и «Неизмененный кровоток» по исследуемым показателям при разной длительности СД 1 типа. Анализ зарегистрировал изменения показателей контроля гликемии в группах «Сниженный кровоток» и «Неизмененный кровоток» ретробульбарных артерий уже в первые 5 лет заболевания, наиболее выраженные изменения показатели гликемии имели при длительности СД 1 типа более 10 лет (см. таблицу 14).

Учитывая полученные результаты, было принято решение провести оценку взаимозависимости показателей контроля гликемии от значений интегральной УЗ-шкалы у пациентов с СД 1 типа в молодом возрасте, которые представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Корреляционный анализ взаимозависимостей показателей вариабельности гликемии и интегральной УЗ-шкалы ретробульбарного кровотока у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Показатели	Интегральная УЗ-шкала
GMI.1	0,019
ВВД.1	0,320 *
ВЦД.1	-0,333 *
ВНД.1	0,322 *
GMI.2	0,050
ВВД.2	0,355*
ВЦД.2	-0,388*
ВНД.2	0,144
GMI.3	0,077
ВВД.3	0,403*
ВЦД.3	-0,408*
ВНД.3	0,188*
Примечание – * – наличие статистически значимых взаимосвязей ($p < 0,05$). Приведены коэффициенты корреляции. 1 – исходный результат, 2 – промежуточный результат, 3 – заключительный результат	

Корреляционный анализ показал наличие значимых связей изменений показателей контроля гликемии со значениями интегральной УЗ-шкалы кровотока ретробульбарных артерий. Повышение ВВД и ВНД увеличивает итоговое значение УЗ-шкалы, что соответствует нарастанию «ишемии сетчатки». Повышение ВЦД снижает итоговое значение УЗ-шкалы и свидетельствует о нормализации ретробульбарного кровотока.

3.5 Ультразвуковые характеристики зрительных нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

При нативном УЗИ зрительные нервы лоцировались в типичной области, без признаков деформации хода. Целостность нервов сохранена на всем протяжении, кистозные и солидные образования выявлены не были. Толщина нервов с захватом и без захвата оболочек представлена в таблице 16.

Результат сравнения показал наличие значимого увеличения толщины зрительного нерва с оболочками у детей и подростков с СД 1 типа в возрастной группе 13–15 лет (рисунок 18).

Таблица 16 – Анализ ультразвуковых показателей зрительных нервов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы

Показатели	Сахарный диабет 1 типа, $n = 228$			Контроль, $n = 66$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Возраст 7–12 лет							
ТОЗН (OD)	4,80	4,60	5,20	5,00	4,70	5,40	0,472
ТБОЗН (OD)	3,10	2,80	3,30	3,30	3,20	3,30	0,145
ТОЗН (OS)	4,70	4,40	5,00	4,90	4,20	5,10	0,796
ТБОЗН (OS)	3,00	2,90	3,30	3,00	3,10	3,30	0,680
Возраст 13–15 лет							
ТОЗН (OD)	5,00	4,60	5,50	4,70	4,40	5,10	0,016
ТБОЗН (OD)	3,10	2,90	3,40	3,10	3,00	3,30	0,839

Продолжение таблицы 16

Показатели	Сахарный диабет 1 типа, $n = 228$			Контроль, $n = 66$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
ТОЗН (OS)	4,90	4,60	5,40	4,60	4,30	5,00	0,013
ТБОЗН (OS)	3,00	2,80	3,40	3,00	2,80	3,20	0,442
Примечание – ТОЗН – толщина зрительного нерва с захватом оболочек, ТБОЗН – толщина зрительного нерва без захвата оболочек, OD – правый глаз, OS – левый глаз							

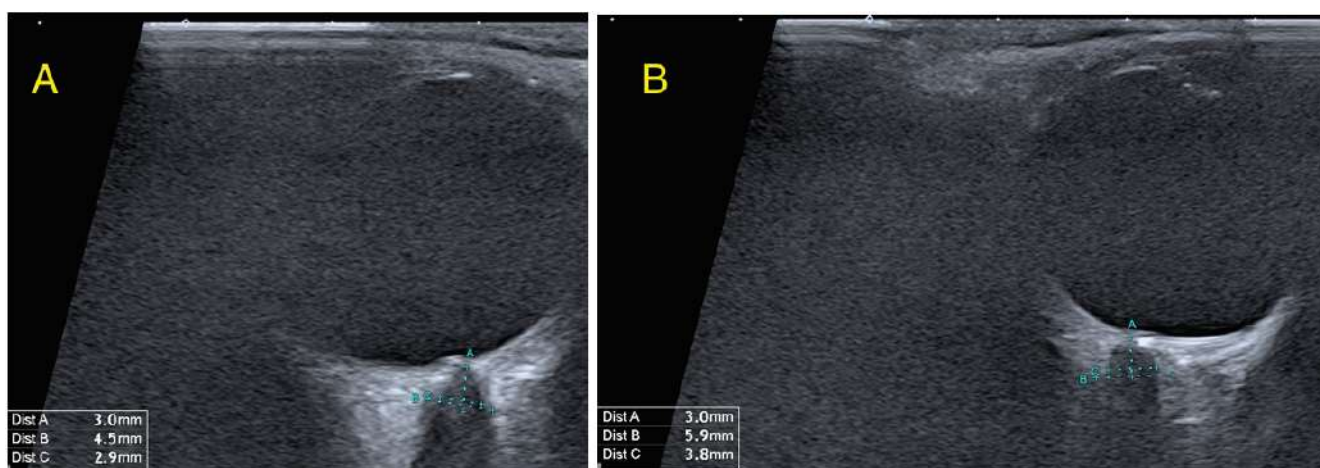


Рисунок 18 – Ультразвуковое исследование зрительного нерва. Архив собственных исследований

Примечание – А – неизмененный зрительный нерв, В – утолщенный зрительный нерв. Dist А – расстояние 3 мм от вершины зрительного нерва до зоны измерения, Dist В – толщина зрительного нерва с оболочками, Dist С – толщина зрительного нерва без оболочек.

Для анализа влияния длительности СД 1 типа на вариабельность ультразвуковых параметров зрительных нервов было проведено множественное непараметрическое сравнение (таблица 17).

Таблица 17 – Анализ ультразвуковых параметров зрительных нервов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в детском и подростковом возрасте в разные сроки заболевания

Показатели	Группа 1			Группа 2			Группа 3			<i>p</i>
	Ме- диа- на	Процентили		Ме- диа- на	Процентили		Ме- диа- на	Процентили		
		25	75		25	75		25	75	
ТОЗН (OD)	4,90	4,60	5,20	4,90	4,60	5,30	4,90	4,70	5,50	0,63
ТБОЗН (OD)	3,10	2,80	3,30	3,20	2,90	3,40	3,10	2,90	3,40	0,69
ТОЗН (OS)	4,80	4,45	5,10	4,80	4,50	5,20	4,70	4,60	5,50	0,77
ТБОЗН (OS)	3,05	2,80	3,30	3,00	2,80	3,30	3,00	2,70	3,30	0,99
Примечание – ТОЗН – толщина зрительного нерва с захватом оболочек, ТБОЗН – толщина зрительного нерва без захвата оболочек, OD – правый глаз, OS – левый глаз										

Сравнение показателей зрительных нервов в разные сроки заболевания у детей и подростков с СД 1 типа не установило статистически значимых различий и тенденций, изменений толщины.

Для определения влияния липидного спектра и гликированного гемоглобина на размеры зрительных нервов был проведен корреляционный анализ с учетом стажа СД 1 типа (таблица 18).

Корреляционный анализ установил обратно пропорциональную статистически значимую взаимосвязь средней силы между холестерином, холестерином липопротеинов низкой плотности и толщиной правого зрительного нерва без захвата оболочек при длительности заболевания более 10 лет, что свидетельствует об отрицательном влиянии показателей липидного обмена на толщину непосредственно самого нерва.

Таблица 18 – Анализ взаимосвязи между липидным спектром, гликированным гемоглобином и ультразвуковыми параметрами зрительных нервов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в детском возрасте в зависимости от длительности заболевания

Показатели	ХС	ТГЦ	ХС-ЛПНП	ХС-ЛПВП	HbA _{1c}
Длительность заболевания до 5 лет					
ТОЗН (OD), мм	–0,120	–0,066	–0,097	–0,124	–0,180
ТБОЗН (OD), мм	–0,122	0,052	–0,042	–0,165	–0,142
ТОЗН (OS), мм	–0,138	–0,038	–0,004	–0,163	–0,056
ТБОЗН (OS), мм	–0,140	–0,007	–0,047	–0,145	0,057
Длительность заболевания 5-10 лет					
ТОЗН (OD), мм	–0,185	–0,125	–0,103	–0,100	–0,098
ТБОЗН (OD), мм	–0,078	–0,163	0,016	–0,125	–0,057
ТОЗН (OS), мм	–0,112	–0,120	0,021	–0,162	–0,090
ТБОЗН (OS), мм	–0,140	–0,243	0,048	–0,242	–0,137
Длительность заболевания более 10 лет					
ТОЗН (OD), мм	–0,069	0,096	–0,180	–0,119	–0,012
ТБОЗН (OD), мм	–0,479*	–0,137	–0,408*	0,098	–0,102
ТОЗН (OS), мм	–0,087	–0,035	–0,090	–0,262	–0,015
ТБОЗН (OS), мм	0,037	0,327	–0,016	–0,011	0,103
Примечание – * – наличие статистически значимых корреляционных зависимостей ($p < 0,05$). В таблице приведены коэффициенты корреляции					

3.6 Интегральная шкала оценки ишемии сетчатки у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Для комплексного анализа ретробульбарного кровотока у детей и подростков с СД 1 типа, возможности динамического наблюдения была разработана интегральная шкала.

Оценка весовых коэффициентов показателей ретробульбарного кровотока, толщины зрительного нерва была проведена анализом логистической регрессии. При проведении анализа были сопоставлены значения показателей ультразвуковой доплерографии ретробульбарных сосудов, зрительного нерва с данными

состояния глазного дна, полученными при офтальмоскопии. Вычисленные весовые коэффициенты приведены в таблице 19.

Наибольшее количество баллов соответствует снижению скорости кровотока по ГА и ЦАС, что свидетельствует о максимальной роли данных показателей в развитии ишемии сетчатки.

Таблица 19 – Весовые коэффициенты для вычисления риска развития ишемии глазного дна у детей и подростков пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Интегральная ультразвуковая шкала.

Показатели ретробульбарного кровотока и зрительных нервов		Пороговые значения	Весовой коэффициент	
			Правый глаз	Левый глаз
ГА, см/с	Есть изменения	<30 см/с	4	4
	Нет изменений	≥30 см/с	0	0
ГА, RI	Есть изменения	>0,80	1	1
	Нет изменений	≤0,80	0	0
ЦАС, см/с	Есть изменения	<10,3 см/с	2	2
	Нет изменений	≥10,3 см/с	0	0
ЗКЦА, см/с	Есть изменения	<12 см/с	1	1
	Нет изменений	≥12 см/с	0	0
ЗКЦА, RI	Есть изменения	>0,65	1	1
	Нет изменений	≤0,65	0	0
ЦВС, см/с	Есть изменения	<4,5 см/с	1	1
	Нет изменений	≥4,5 см/с	0	0
Толщина зрительного нерва с оболочками, мм	Есть изменения	>5 мм	1	1
	Нет изменений	≤5 мм	0	0
Сумма баллов интегральной шкалы			Максимальное значение 22	
Примечание – ГА – глазная артерия, ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии, ЦАС – центральная артерия сетчатки, ЦВС – центральная вена сетчатки, RI – индекс резистентности				

Для оценки диагностической точности развития ишемии глазного дна по данным ультразвуковой интегральной шкалы была построена ROC-кривая с

расчетом точки cut-off для установки порогового значения по максимальному уровню индекса Юдена (рисунки 19, 20).

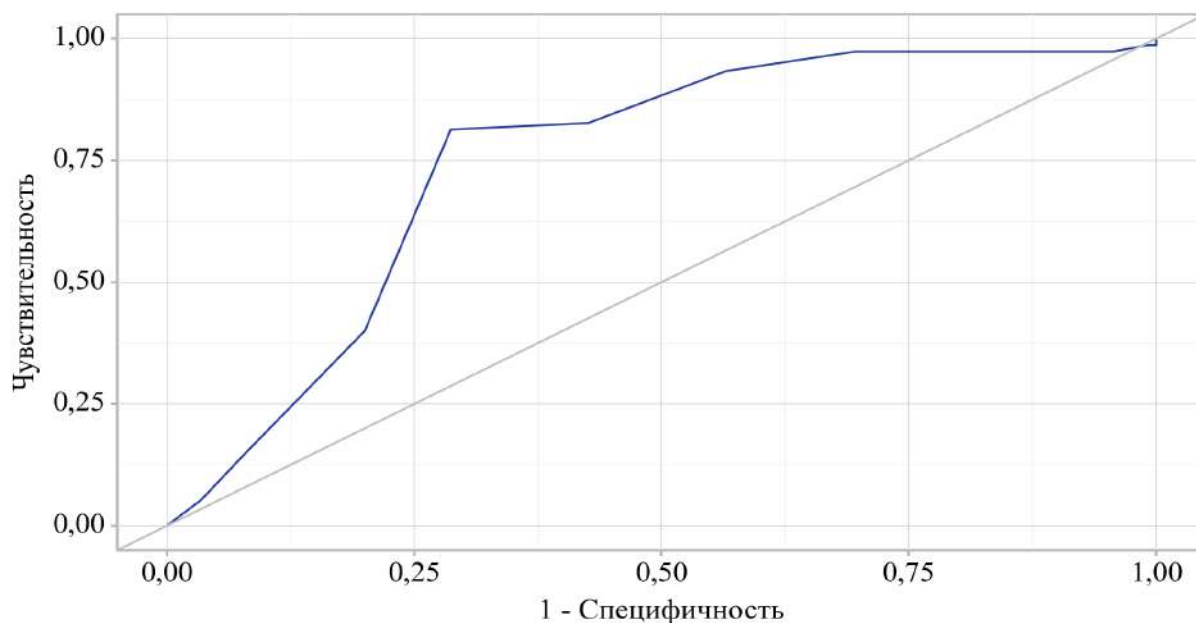


Рисунок 19 – ROC-кривая, характеризующая зависимость
«Изменения кровоснабжения» глазного дна от интегральной УЗ-шкалы

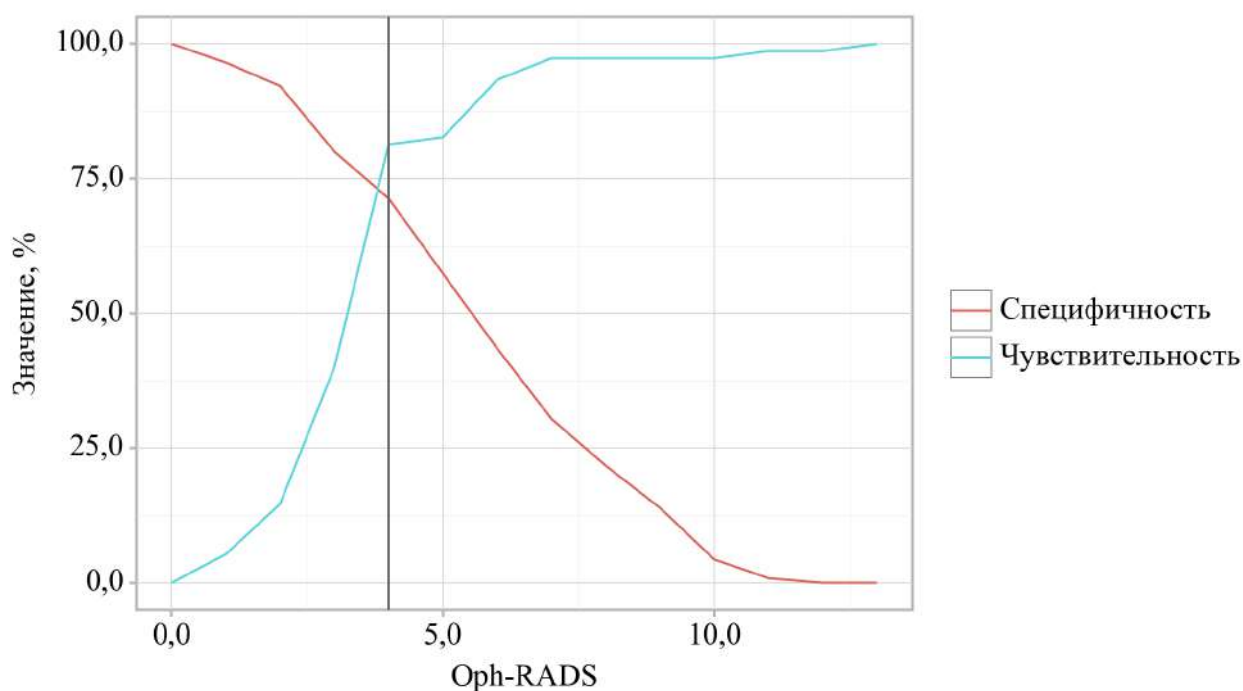


Рисунок 20 – Анализ чувствительности и специфичности модели
в зависимости от пороговых значений интегральной УЗ-шкалы

Площадь под ROC-кривой составила $0,749 \pm 0,035$ с 95% доверительным интервалом (ДИ): 0,681–0,817, с уровнем значимости $p < 0,001$.

Разделяющее значение интегральной УЗ-шкалы с максимальным значением индекса Юдена составило 4,000 (таблица 20). При значении интегральной УЗ-шкалы ниже или равном пороговому значению 4 прогнозировалось отсутствие ишемии глазного дна, а при превышении данного порогового значения шкалы прогнозировалось наличие ишемии глазного дна. Чувствительность модели равна 81,3%, специфичность модели – 71,3% (см. рисунок 20).

Таблица 20 – Пороговые значения шкалы интегральной шкалы

Порог	Чувствительность (Se),%	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
5,00	82,7	57,4	55,9	83,5
4,00	81,3	71,3	64,9	85,4

Практическое применение данной шкалы включает присвоение баллов каждому показателю ретробульбарного кровотока, зрительному нерву с последующим суммированием баллов и сопоставлением с пороговым значением равным 4.

Данная интегральная шкала отражает полученные при УЗИ значения скоростей кровотока и периферического сопротивления по ГА, ЦАС, ЦВС, ЗКЦА, а также структуру зрительного нерва как единое комплексное число, характеризующее ультразвуковую гемодинамику ретробульбарного кровотока.

3.7 Ультразвуковые характеристики периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

При нативном УЗИ периферические нервы визуализировались на всем анатомически доступном протяжении, целостность нервов не нарушена, эхогенность не изменена, дифференцировка на фасцикулы типичная, патологических и кистозных образований в структуре выявлено не было. В продольном срезе нервы сохраняли кабельный тип строения, в поперечном срезе строение «соль с перцем» (рисунки 21, 22).



Рисунок 21 – Большеберцовый нерв в В-режиме в поперечном срезе, строение «соль с перцем»

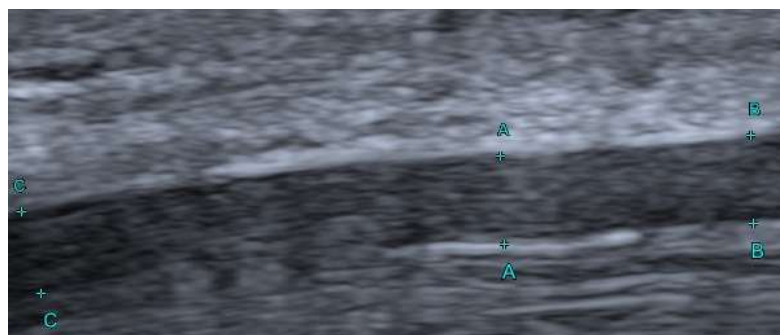


Рисунок 22 – Большеберцовый нерв в В-режиме в продольном срезе, кабельный тип строения

Ультразвуковая доплерография (ЦДК, PW) и недоплеровская васкуляризация (SMI) характеризовались отсутствием локусов кровотока в структуре исследуемых периферических нервов, что соответствовало неизменному кровотоку.

Сравнение площади поперечного сечения и упругоэластических свойств срединного нерва на предплечье, локтевого нерва на предплечье, седалищного нерва в средней трети бедра, большеберцового и малоберцового нервов в нижней трети бедра, большеберцового нерва на лодыжке, икроножного нерва в нижней

трети голени у детей и подростков с СД 1 типа и здоровых детей проводили с учетом возраста в группах 7–12 лет и 13–17 лет (таблица 21).

Таблица 21 – Анализ показателей ППС, жесткости периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы

Показатели	Сахарный диабет 1 типа			Контроль			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Возраст 7–12 лет							
Срединный (R), ППС, мм ²	4,00	3,00	4,00	5,00	5,00	5,00	0,061
Срединный (R), жесткость, кПа	4,90	3,70	7,10	6,95	2,40	11,50	0,954
Срединный (L), ППС, мм ²	3,00	3,00	4,00	4,50	4,00	5,00	0,140
Срединный (L), жесткость, кПа	4,70	3,80	6,50	4,45	3,50	5,40	0,612
Локтевой (R), ППС, мм ²	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	0,936
Локтевой (R), жесткость, кПа	10,55	8,25	12,45	14,00	10,20	17,80	0,359
Локтевой (L), ППС, мм ²	3,00	3,00	3,00	3,00	2,00	4,00	0,978
Локтевой (L), жесткость, кПа	9,70	7,50	12,30	11,75	10,10	13,40	0,326
Седалищный (R), ППС, мм ²	19	17	24	18	16	27	0,503
Седалищный (R), жесткость, кПа	16,8	11,1	20,4	16	10	16,9	0,280
Седалищный(L), ППС, мм ²	20	17	23	19	16	29	0,502
Седалищный (L), жесткость, кПа	15,3	11,1	19,3	13,6	7,9	23,4	0,751

Продолжение таблицы 21

Показатели	Сахарный диабет 1 типа			Контроль			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Большеберцовый (R), ППС, мм ²	11	10	13	11	10	13	0,781
Большеберцовый (R), жесткость, кПа	6	4,8	8,1	4,7	3,6	5,5	0,001
Большеберцовый, лодыжка (R), ППС, мм ²	6	5	7	6,5	6	8,5	0,123
Возраст 7–12 лет							
Большеберцовый (L), ППС, мм ²	11	9	12	11	9	14	0,890
Большеберцовый (L), жесткость, кПа	5,4	4,6	8,0	4,5	3,5	5,6	0,002
Большеберцовый, лодыжка (L), ППС, мм ²	6	5	8	7,5	6	8	0,502
Малоберцовый (R), ППС, мм ²	5	4	6	5	4	6	0,830
Малоберцовый (R), жесткость, кПа	8,15	5,95	11,25	7,3	6,9	10,7	0,871
Малоберцовый (L), ППС, мм ²	4	4	6	4	4	6	0,954
Малоберцовый (L), жесткость, кПа	6,3	4,4	9,9	7,2	4,2	10	0,602
Икроножный (R), ППС, мм ²	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	3,00	0,345
Икроножный (L), ППС, мм ²	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	3,00	0,183
Возраст 13–17 лет							
Срединный (R), ППС, мм ²	4,00	4,00	5,00	4,00	3,00	5,00	0,158
Срединный (R), жесткость, кПа	5,55	4,20	7,20	5,25	3,90	6,90	0,686

Продолжение таблицы 21

Показатели	Сахарный диабет 1 типа			Контроль			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Срединный (L), ППС, мм ²	5,00	4,00	5,00	4,00	3,00	6,00	0,212
Срединный (L), жесткость, кПа	4,70	4,10	6,70	4,95	4,00	6,60	0,746
Локтевой (R), ППС, мм ²	4,00	3,00	4,00	3,00	3,00	4,00	0,549
Локтевой (R), жесткость, кПа	11,75	7,40	14,10	10,40	7,00	13,30	0,445
Локтевой (L), ППС, мм ²	4,00	3,00	5,00	3,00	3,00	4,00	0,297
Локтевой (L), жесткость, кПа	11,20	7,70	13,90	10,50	7,50	11,50	0,365
Возраст 13–17 лет							
Седалищный (R), ППС, мм ²	27,00	22,00	31,00	22,50	19,00	26,00	0,001
Седалищный (R), жесткость, кПа	19,90	15,10	25,50	15,90	10,50	17,90	0,001
Седалищный (L), ППС, мм ²	27,00	23,00	31,00	22,50	20,00	26,00	0,003
Седалищный (L), жесткость, кПа	21,60	15,70	25,90	17,95	10,60	22,10	0,001
Большеберцовый (R), ППС, мм ²	14,00	12,00	16,00	13,00	11,00	15,00	0,073
Большеберцовый (R), жесткость, кПа	8,10	6,30	11,30	6,85	5,30	9,20	0,062
Большеберцовый, лодыжка (R), ППС, мм ²	7,00	6,00	10,00	6,00	5,00	6,00	0,000
Большеберцовый (L), ППС, мм ²	14,00	12,00	16,00	12,00	10,00	14,00	0,011
Большеберцовый (L), жесткость, кПа	8,90	6,40	11,30	7,35	5,70	10,30	0,075

Продолжение таблицы 21

Показатели	Сахарный диабет 1 типа			Контроль			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Большеберцовый, лодыжка (L), ППС, мм ²	8,00	7,00	9,00	6,00	5,00	7,00	0,003
Малоберцовый (R), ППС, мм ²	6,00	5,00	7,00	5,00	5,00	6,00	0,189
Малоберцовый (R), жесткость, кПа	8,40	6,50	12,40	7,20	5,50	11,50	0,289
Малоберцовый (L), ППС, мм ²	5,00	4,00	6,00	5,00	4,00	5,00	0,018
Малоберцовый (L), жесткость, кПа	7,30	5,60	11,00	8,35	5,30	9,90	0,535
Возраст 13–17 лет							
Икроножный (R), ППС, мм ²	2,00	2,00	3,00	1,00	1,00	2,00	0,000
Икроножный (L), ППС, мм ²	2,00	2,00	3,00	2,00	1,00	2,00	0,000
Примечание – R – справа, L – слева							

Анализ ППС исследуемых периферических нервов у пациентов с СД 1 типа и контрольной группы в возрасте от 7 до 12 лет не выявил статистически значимых различий, что свидетельствует об отсутствии увеличения нервов верхних и нижних конечностей в исследуемой группе (см. таблицу 21). В группе пациентов 13–17 лет было выявлено значимое увеличение размеров седалищного, большеберцового, малоберцового (слева) и икроножного нервов у пациентов с СД 1 типа (см. таблицу 21).

Результат сравнения упругоэластических свойств (жесткости) периферических нервов в исследуемых группах показал статистически значимое повышение жесткости большеберцового нерва в группе 7–12 лет, седалищного нерва в группе 13–17 лет у пациентов с СД 1 типа.

3.8 Влияние длительности заболевания, лабораторных показателей на ультразвуковые характеристики периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Влияние длительности СД 1 типа на изменение ППС, жесткости срединного нерва на предплечье, локтевого нерва на предплечье, седалищного нерва в средней трети бедра, большеберцового и малоберцового нервов в нижней трети бедра, большеберцового нерва на лодыжке, икроножного нерва в нижней трети голени у детей и подростков с СД 1 типа и здоровых детей оценивали с учетом возраста в группах 7–12 лет и 13–17 лет (таблица 22). Группа 1 состояла из пациентов с длительностью СД 1 типа менее 5 лет, группа 2 – 5–10 лет, группа 3 – длительность СД 1 типа более 10 лет.

Таблица 22 – Влияние длительности сахарного диабета 1 типа на ультразвуковые параметры периферических нервов (ППС, жесткость) в возрасте от 7 до 12 лет и от 13 до 17 лет

Показатели	Группа 1			Группа 2			Группа 3			<i>p</i>
	Ме- диа- на	Процен- тили		Ме- диа- на	Процентили		Ме- диа- на	Процен- тили		
		25	75		25	75		25	75	
Возраст 7–12 лет										
Срединный (R), ППС, мм ²	3,00	3,00	4,00	3,50	3,00	4,00	4,00	4,00	4,00	0,596
Срединный (R), жесткость, кПа	5,35	4,35	8,25	4,15	3,20	5,80	—	—	—	—
Срединный (L), ППС, мм ²	3,00	3,00	4,00	4,00	3,00	4,00	3,00	3,00	3,00	0,278
Срединный (L), жесткость, кПа	4,75	4,10	6,70	4,90	3,80	6,10	—	—	—	—
Локтевой (R), ППС, мм ²	3,00	3,00	3,00	3,00	2,50	4,00	3,00	3,00	3,00	0,806
Локтевой (R), жесткость, кПа	10,50	8,70	12,20	11,90	10,30	13,10	13,80	13,80	13,80	0,239

Продолжение таблицы 22

Показатели	Группа 1			Группа 2			Группа 3			p
	Ме- диа- на	Процен- тили		Ме- диа- на	Процентили		Ме- диа- на	Процен- тили		
		25	75		25	75		25	75	
Локтевой (L), ППС, мм ²	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,50	4,00	4,00	4,00	0,257
Локтевой (L), жесткость, кПа	9,70	6,60	13,00	9,90	7,80	12,90	—	—	—	—
Седалищный (R), ППС, мм ²	18,00	15,00	22,00	18,00	15,00	21,00	16,00	16,00	16,00	0,814
Седалищный (R), жесткость, кПа	16,60	12,50	21,50	17,50	13,00	19,80	21,50	21,50	21,50	0,625
Седалищный (L), ППС, мм ²	19,00	16,00	22,00	19,00	14,00	21,00	16,00	16,00	16,00	0,622
Седалищный (L), жесткость, кПа	14,70	10,70	18,20	16,10	12,70	20,50	20,30	20,30	20,30	0,328
Большеберцовый (R), ППС, мм ²	11,00	10,00	13,00	12,00	9,00	12,00	11,00	11,00	11,00	0,994
Большеберцовый (R), жесткость, кПа	6,10	4,50	8,10	6,20	5,20	10,40	9,00	9,00	9,00	0,238
Большеберцовый, лодыжка (R), ППС, мм ²	6,00	5,00	7,00	6,00	5,00	7,00	6,00	6,00	6,00	0,949
Большеберцовый (L), ППС, мм ²	11,00	9,00	12,00	11,00	9,00	13,00	11,00	11,00	11,00	0,726
Большеберцовый (L), жесткость, кПа	6,30	5,20	8,10	7,60	5,70	9,00	8,40	8,40	8,40	0,508
Возраст 7–12 лет										
Седалищный (L), жесткость, кПа	14,70	10,70	18,20	16,10	12,70	20,50	20,30	20,30	20,30	0,328
Большеберцовый (R), ППС, мм ²	11,00	10,00	13,00	12,00	9,00	12,00	11,00	11,00	11,00	0,994

Продолжение таблицы 22

Показатели	Группа 1			Группа 2			Группа 3			<i>p</i>
	Ме- диа- на	Процен- тили		Ме- диа- на	Процен- тили		Ме- диа- на	Процен- тили		
		25	75		25	75		25	75	
Большеберцовый (R), жесткость, кПа	6,10	4,50	8,10	6,20	5,20	10,40	9,00	9,00	9,00	0,238
Большеберцовый, лодыжка (R), ППС, мм ²	6,00	5,00	7,00	6,00	5,00	7,00	6,00	6,00	6,00	0,949
Большеберцовый (L), ППС, мм ²	11,00	9,00	12,00	11,00	9,00	13,00	11,00	11,00	11,00	0,726
Большеберцовый (L), жесткость, кПа	6,30	5,20	8,10	7,60	5,70	9,00	8,40	8,40	8,40	0,508
Большеберцовый, лодыжка (L), ППС, мм ²	6,00	5,00	7,00	6,00	4,00	8,00	6,00	6,00	6,00	0,924
Малоберцовый (R), ППС, мм ²	4,00	4,00	5,00	4,00	4,00	6,00	4,00	4,00	4,00	0,857
Малоберцовый (R), жесткость, кПа	7,05	5,60	9,70	8,20	4,65	10,30	10,30	10,30	10,30	0,575
Малоберцовый (L), ППС, мм ²	4,00	4,00	5,00	4,00	4,00	5,00	6,00	6,00	6,00	0,176
Малоберцовый (L), жесткость, кПа	5,70	3,90	9,40	5,80	4,25	10,45	10,00	10,00	10,00	0,520
Икроножный (R), ППС, мм ²	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	0,246
Возраст 7–12 лет										
Икроножный (L), ППС, мм ²	1,00	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	0,555
Возраст 13–17 лет										
Срединный (R), ППС, мм ²	5,00	4,00	6,00	4,50	4,00	5,00	4,00	3,00	5,00	0,202

Продолжение таблицы 22

Показатели	Группа 1			Группа 2			Группа 3			<i>p</i>
	Ме- диа- на	Процен- тили		Ме- диа- на	Процен- тили		Ме- диа- на	Процен- тили		
		25	75		25	75		25	75	
Срединный (R), жесткость, кПа	5,80	4,40	7,60	5,40	4,00	7,10	5,15	4,20	6,30	0,857
Срединный (L),ППС, мм ²	5,00	4,00	5,00	5,00	4,00	6,00	5,00	4,00	5,00	0,891
Срединный (L),жесткость, кПа	4,60	3,90	6,20	5,15	4,40	6,90	5,40	4,30	7,00	0,731
Локтевой (R), ППС, мм ²	3,50	3,00	4,00	3,50	3,00	4,00	4,00	3,00	4,00	0,641
Локтевой (R), жесткость, кПа	12,05	7,40	14,10	11,90	7,90	14,90	11,30	8,20	12,50	0,881
Локтевой (L), ППС, мм ²	4,00	3,00	5,00	3,50	3,00	5,00	3,50	3,00	4,00	0,348
Локтевой (L), жесткость, кПа	10,45	6,90	14,00	11,10	9,20	13,00	11,20	9,00	14,10	0,864
Седалищный (R), ППС, мм ²	24,00	22,00	30,00	28,00	22,00	30,00	27,00	26,00	33,00	0,184
Седалищный (R), жесткость, кПа	20,35	16,00	25,30	21,45	15,20	26,20	16,55	13,90	19,90	0,109
Седалищный (L), ППС, мм ²	25,00	22,00	29,00	27,50	23,00	32,00	27,00	24,00	31,00	0,249
Седалищный (L), жесткость, кПа	21,35	16,30	25,90	22,30	14,90	25,60	22,15	16,50	26,70	0,973
Возраст 13–17 лет										
Большеберцовый (R), ППС, мм ²	14,00	11,00	16,00	14,00	12,00	17,00	14,00	12,00	16,00	0,620

Продолжение таблицы 22

Показатели	Группа 1			Группа 2			Группа 3			<i>p</i>
	Ме- диа- на	Процен- тили		Ме- диа- на	Процен- тили		Ме- диа- на	Процен- тили		
		25	75		25	75		25	75	
Большебер- цовый (R), жесткость, кПа	7,50	6,30	10,50	8,45	6,30	10,70	8,40	6,30	13,80	0,827
Большебер- цовый, лодыжка (R), ППС, мм ²	7,00	7,00	9,00	8,00	6,00	10,00	7,00	6,00	9,00	0,648
Большебер- цовый (L), ППС, мм ²	14,00	12,00	16,00	14,00	12,00	16,00	13,50	12,00	15,00	0,895
Большебер- цовый (L), жесткость, кПа	8,20	6,10	10,40	9,10	6,50	11,80	9,25	7,70	12,40	0,152
Большебер- цовый, лодыжка (L), ППС, мм ²	7,00	7,00	9,00	8,00	7,00	9,00	7,00	5,50	9,00	0,314
Малоберцовый (R), ППС, мм ²	5,50	5,00	6,00	6,00	5,00	7,00	6,00	4,00	8,00	0,780
Малоберцовый (R), жесткость, кПа	7,90	6,10	11,00	10,00	6,50	13,20	8,20	7,30	11,90	0,446
Малоберцовый (L), ППС, мм ²	5,00	5,00	7,00	5,00	4,00	6,00	6,00	4,00	7,00	0,661
Малоберцовый (L), жесткость, кПа	7,20	5,60	10,80	7,30	5,25	12,60	8,80	6,60	11,30	0,428
Икроножный (R), ППС, мм ²	2,00	2,00	3,00	3,00	2,00	3,00	2,00	2,00	3,00	0,157
Икроножный (L), ППС, мм ²	2,00	2,00	3,00	2,00	2,00	3,00	2,00	2,00	3,00	0,422

Результат сравнения трех периодов длительности СД 1 типа не выявил статистически значимых различий изменения ППС и жесткости периферических нервов, но определил тенденции. В возрасте 7–12 лет и 13–17 лет преобладало увеличение жесткости нервов с увеличением длительности СД 1 типа, что свидетельствует об отрицательном влиянии длительности СД 1 типа на упругоэластические свойства периферических нервов. Размер (ППС) нервов характеризовался неоднозначными изменениями, седалищные нервы в группе подростков увеличивались с увеличением длительности СД 1 типа, в то время как нервы других локаций не меняли размеры или уменьшались (см. таблицу 22).

Анализ частоты увеличения размеров нервов (ППС) при различной длительности СД 1 типа не выявил значимых различий, но определил тенденцию увеличения ППС с ростом длительности СД 1 типа (таблица 23).

Таблица 23 – Анализ частоты изменений размеров (ППС) нервов при разной длительности сахарного диабета 1 типа у детей и подростков

Периферические нервы	Группа 1	Группа 2	Группа 3	<i>p</i>
Увеличен размер ППС	31 (27%)	29 (35%)	14 (45%)	0,130
Нормальный размер ППС	84 (73%)	54 (65%)	16 (55%)	
Всего	<i>n</i> = 228			

Для определения влияния лабораторных показателей на размеры периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа было проведено сравнение подгруппы 1, включающей пациентов с увеличенным размером нервов, с подгруппой 2 – пациентов с нормальными размерами нервов. Результаты анализа представлены в таблице 24.

Анализ биохимических показателей в сравниваемых группах показал статистически значимое повышение уровня креатинина, натрия и уменьшение АсАт в подгруппе 1 «Увеличенный размер нервов» (см. таблицу 24).

Таблица 24 – Анализ лабораторных показателей у пациентов с сахарным диабетом 1 типа подгруппы 1 и подгруппы 2

Показатели	Подгруппа 1, $n = 74$			Подгруппа 2, $n = 154$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
АлАт	18,30	15,15	20,70	18,10	14,90	21,80	0,822
Альфа-амилаза	40,00	35,00	55,50	40,00	30,00	53,00	0,549
АсАт	20,45	17,45	25,70	24,00	19,50	28,30	0,023
Билирубин общий	10,50	9,75	12,50	12,00	10,00	15,00	0,065
Билирубин прямой	1,00	0,85	1,20	1,10	0,90	1,70	0,060
Калий	4,53	4,21	4,88	4,55	4,28	4,83	0,725
Кальций	2,37	2,24	2,48	2,38	2,27	2,49	0,581
Креатинин	59,00	51,50	63,50	54,00	48,00	60,00	0,028
Мочевина	4,85	4,35	5,45	4,90	4,00	5,70	0,871
Натрий	140,15	137,85	142,15	139,00	137,50	140,60	0,010
Общий белок	69,40	65,65	73,50	71,00	67,20	75,10	0,133
Фосфор	1,70	1,54	1,77	1,70	1,55	1,80	0,551
Хлор	106,00	105,10	107,00	105,60	105,00	106,40	0,266
ЩФ	382,50	260,00	464,00	391,00	270,00	492,00	0,674
Холестерин	4,99	4,22	5,71	4,94	4,25	5,75	0,902
Триглицериды	0,81	0,60	1,13	0,80	0,65	1,13	0,898
ХС-ЛПНП	2,50	2,01	3,30	2,47	1,80	3,20	0,656
ХС-ЛПВП	1,80	1,40	2,20	2,00	1,46	2,50	0,204
НbAc1	8,0	7,0	10,0	8,0	7,0	9,0	0,132
Примечание – ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, НbAc1 – гликированный гемоглобин							

Сравнение показателей липидного спектра и гликированного гемоглобина не выявил статистически значимых различий. Обращает внимание более высокие показатели уровня холестерина, триглицеридов, ХС-ЛПНП и более низкий уровень ХС-ЛПВП в подгруппе 1 с увеличенными размерами нервов (см. таблицу 24).

3.9 Взаимосвязь функциональных неврологических нарушений с ультразвуковыми характеристиками периферических нервов при сахарном диабете 1 типа

Неврологический осмотр с оценкой тактильной, температурной, вибрационной чувствительности нижних конечностей показал наличие ДПН у 82 пациентов (36%), отсутствие – у 146 пациента (64%).

Оценка тактильной чувствительности нижних конечностей у детей и подростков с СД 1 типа определила снижение чувствительности правой и левой конечностей у 36 пациентов (16%), отсутствие изменений было определено у 192 пациентов (84%). Распределение пациентов свидетельствует о симметричности изменений чувствительности и преобладании «Сохраненной» чувствительности нижних конечностей (рисунок 23).

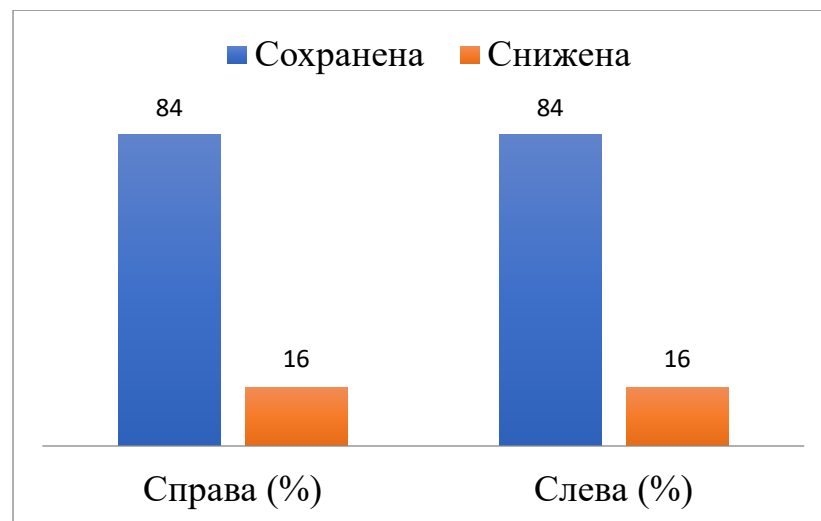


Рисунок 23 – Тактильная чувствительность нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Температурная чувствительность характеризовалась снижением чувствительности правой и левой конечностей у 50 пациентов (22%). Отсутствие изменений чувствительности определено у 178 пациентов (78%). Диаграмма отражает аналогичные тактильным изменения чувствительности, с симметричностью и преобладанием сохранений чувствительности (рисунок 24).

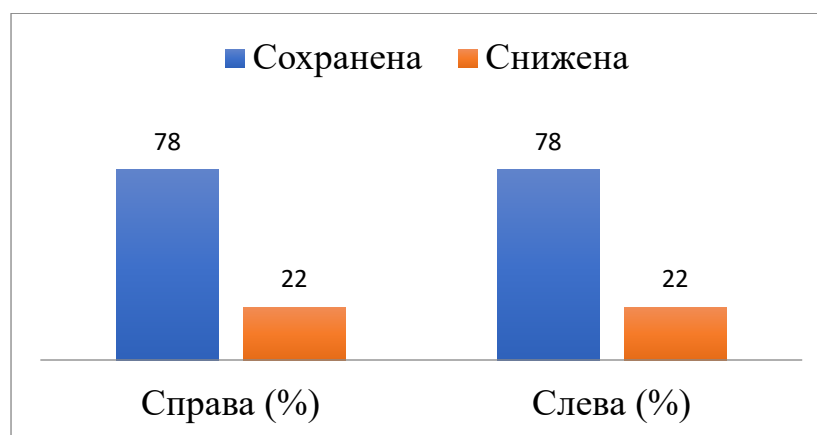


Рисунок 24 – Температурная чувствительность нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Вибрационная чувствительность характеризовалась симметричным незначительным снижением по правой и левой нижним конечностям у 27 пациентов (12%). Отсутствие изменений зарегистрировано у 201 пациента с обеих сторон (88%). Диаграмма отражает симметричные изменения вибрационной чувствительности правой и левой нижних конечностей (рисунок 25).

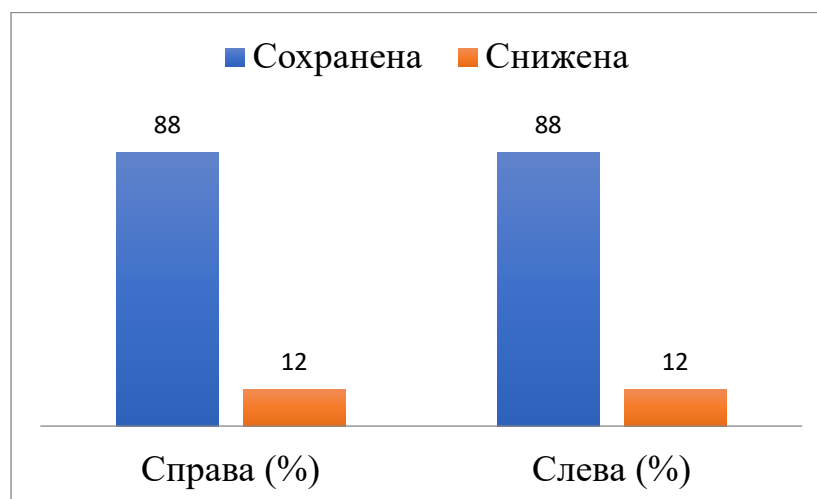


Рисунок 25 – Вибрационная чувствительность нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Оценку взаимосвязи неврологических нарушений с ультразвуковыми характеристиками периферических нервов у пациентов с СД 1 типа выполняли с учетом возраста в двух группах, 1 группа включала пациентов возрастом 7–12 лет, 2 группа возрастом 13–17 лет.

Таблица 25 – Анализ размера (ППС), жесткости периферических нервов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в подгруппах «ДНП выявлена» и «ДНП не выявлена» в возрасте 7–12 лет и 13–17 лет

Показатели	ДНП выявлена, <i>n</i> = 82			ДНП не выявлена, <i>n</i> = 146			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Возраст 7–12 лет							
Седалищный (R), ППС, мм ²	19,50	17,00	22,50	18,00	15,00	21,50	0,307
Седалищный (R), жесткость, кПа	18,65	13,80	22,95	15,25	10,75	21,75	0,300
Седалищный (L), ППС, мм ²	20,00	18,50	20,50	19,00	16,00	22,00	0,586
Седалищный (L), жесткость, кПа	20,20	12,60	22,70	14,70	10,35	18,05	0,065
Большеберцовый (R), ППС, мм ²	11,00	10,00	12,50	11,00	10,00	13,00	0,844
Большеберцовый (R), жесткость, кПа	8,00	5,55	10,05	6,00	4,70	8,20	0,087
Большеберцовый, лодыжка (R), ППС, мм ²	6,00	6,00	6,00	6,00	5,00	7,00	0,665
Большеберцовый (L), ППС, мм ²	11,50	11,00	13,00	11,00	9,00	12,00	0,109
Большеберцовый (L), жесткость, кПа	7,80	6,60	9,10	6,25	4,95	9,00	0,110
Большеберцовый, лодыжка (L), ППС, мм ²	6,00	5,00	7,00	6,00	5,00	7,00	0,756
Возраст 7–12 лет							
Малоберцовый (R), ППС, мм ²	4,00	3,50	5,00	4,00	4,00	5,50	0,427
Малоберцовый (R), жесткость, кПа	9,35	8,05	10,85	7,00	4,60	9,70	0,074

Продолжение таблицы 25

Показатели	ДНП выявлена, <i>n</i> = 82			ДНП не выявлена, <i>n</i> = 146			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Малоберцовый (L), ППС, мм ²	4,00	4,00	6,00	4,00	4,00	5,00	0,511
Малоберцовый (L), жесткость, кПа	7,05	5,00	11,05	5,50	3,70	9,50	0,123
Икроножный (R), ППС, мм ²	1,50	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	0,751
Икроножный (L), ППС, мм ²	1,50	1,00	2,00	1,00	1,00	2,00	0,650
Возраст 13–17 лет							
Седалищный (R), ППС, мм ²	26,00	24,00	31,00	25,00	22,00	31,00	0,288
Седалищный (R), жесткость, кПа	20,30	15,10	26,80	20,15	14,55	25,85	0,877
Седалищный (L), ППС, мм ²	28,00	24,00	31,00	26,00	22,50	30,00	0,198
Седалищный (L), жесткость, кПа	22,00	17,70	25,60	21,35	13,80	25,85	0,297
Большеберцовый (R), ППС, мм ²	14,00	13,00	16,00	13,00	11,00	16,00	0,169
Большеберцовый (R), жесткость, кПа	8,60	6,30	11,80	7,50	5,90	9,85	0,093
Большеберцовый, лодыжка (R), ППС, мм ²	8,00	6,00	10,00	7,00	6,00	9,00	0,476
Возраст 13–17 лет							
Большеберцовый (L), ППС, мм ²	14,00	13,00	17,00	14,00	11,50	15,50	0,210
Большеберцовый (L), жесткость, кПа	9,70	7,70	13,00	7,70	5,65	10,40	0,004
Большеберцовый, лодыжкам (L), ППС, мм ²	8,00	7,00	9,00	7,00	7,00	9,00	1,000

Продолжение таблицы 25

Показатели	ДНП выявлена, <i>n</i> = 82			ДНП не выявлена, <i>n</i> = 146			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Малоберцовый (R), ППС, мм ²	6,00	5,00	7,00	5,50	4,50	6,00	0,272
Малоберцовый (R), жесткость, кПа	8,60	6,60	12,50	7,50	6,40	11,20	0,250
Малоберцовый (L), ППС, мм ²	5,00	4,00	7,00	5,00	4,00	6,00	0,646
Малоберцовый (L), жесткость, кПа	8,80	5,75	13,20	7,20	5,40	10,80	0,189
Икроножный (R), ППС, мм ²	2,00	2,00	3,00	2,00	2,00	3,00	0,918
Икроножный (L), ППС, мм ²	2,00	2,00	3,00	2,00	1,00	3,00	0,224

Сравнение ультразвуковых показателей периферических нервов в исследуемых подгруппах определило следующие закономерности (см. таблицу 25). Размер (ППС) периферических нервов в исследуемых подгруппах в возрасте 7–12 лет и 13–17 лет характеризовался симметричностью, отсутствием статистически значимых различий и незначительным преобладанием ППС седалищного и большеберцового нервов в группе «ДНП выявлена». Ультразвуковой показатель упругоэластических свойств (жесткость) показал тенденцию к увеличению в подгруппе «ДНП выявлена» в обоих возрастных периодах. У детей 7–12 лет с установленной ДНП выявлено повышение жесткости седалищного нерва, большеберцового нерва и малоберцового нерва с обеих сторон. В группе 13-17 лет повышение жесткости в подгруппе «ДНП выявлена» зарегистрировано по седалищному нерву с обеих сторон, большеберцовому нерву с обеих сторон (значимое повышение слева), малоберцовому нерву с обеих сторон.

Для оценки наличия взаимозависимости между функциональными неврологическими показателями и ультразвуковыми показателями периферических нервов провели корреляционный анализ (таблица 26).

Таблица 26 – Корреляционный анализ взаимозависимостей тактильной, температурной, вибрационной чувствительности с ультразвуковыми параметрами периферических нервов (размер (ППС), жесткость)

Показатели	ТкЧП (R)	ТкЧП (L)	ТЧП (R)	ТЧП (L)	ВЧП (R)	ВЧП (L)
Седалищный (R), ППС, мм ²	0,253*	0,253*	0,282*	0,282*	–0,324*	–0,323*
Седалищный (R), жесткость, кПа	0,162*	0,162*	0,107	0,107	–0,160*	–0,157*
Седалищный (L), ППС, мм ²	0,233*	0,233*	0,273*	0,273*	–0,326*	–0,326*
Седалищный (L), жесткость, кПа	0,233*	0,233*	0,269*	0,269*	–0,254*	–0,256*
Большеберцовый (R), ППС, мм ²	0,201*	0,201*	0,240*	0,240*	–0,264*	–0,266*
Большеберцовый (R), жесткость, кПа	0,178*	0,178*	0,206*	0,206*	–0,167*	–0,169*
Большеберцовый, лодыжка (R), ППС, мм ²	0,213*	0,213*	0,204*	0,204*	–0,265*	–0,266*
Большеберцовый (L), ППС, мм ²	0,217*	0,217*	0,233*	0,233*	–0,291*	–0,292*
Большеберцовый (L), жесткость, кПа	0,162*	0,162*	0,190*	0,190*	–0,259*	–0,259*
Большеберцовый, лодыжка (L), ППС, мм ²	0,235*	0,235*	0,199*	0,199*	–0,191*	–0,190*
Малоберцовый (R), ППС, мм ²	0,116	0,116	0,154*	0,154*	–0,221*	–0,220*
Малоберцовый (R), жесткость, кПа	0,075	0,075	0,080	0,080	–0,148*	–0,148*
Малоберцовый (L), ППС, мм ²	0,114	0,114	0,130	0,130	–0,150*	–0,147*

Продолжение таблицы 26

Показатели	ТкЧП (R)	ТкЧП (L)	ТЧП (R)	ТЧП (L)	ВЧП (R)	ВЧП (L)
Малоберцовый (L), жесткость, кПа	0,177*	0,177*	0,202*	0,202*	-0,217*	-0,215*
Икроножный (R), ППС, мм ²	0,099	0,099	0,151*	0,151*	-0,132	-0,132
Икроножный (L), ППС, мм ²	0,216*	0,216*	0,262*	0,262*	-0,203*	-0,204*
Примечание – * – наличие статистически значимых корреляционных зависимостей ($p < 0,05$)						

Анализ взаимозависимостей показал наличие множественных корреляций между показателями оценки чувствительности (тактильной, температурной, вибрационной) и ультразвуковыми показателями периферических нервов (размер (ППС) и жесткость). Несмотря на «слабую» силу связи (корреляционный показатель менее 0,3), большое количество установленных значимых взаимозависимостей не позволяет сомневаться в наличии взаимных влияний. Прямо пропорциональные зависимости определены между ультразвуковыми показателями периферических нервов с тактильной и температурной чувствительностью, обратно пропорциональные – с вибрационной чувствительностью.

3.10 Ультразвуковой коэффициент мониторинга изменений периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Ультразвуковое динамическое наблюдение требует внедрения подхода, позволяющего комплексно оценивать ультразвуковую картину периферических нервов с использованием параметров: размер (ППС) и жесткость нервов, без учета возраста.

Провели анализ упругоэластических свойств периферических нервов в группе 1 – у пациентов с «увеличенными размерами нервов» и группе 2 – «нормальными размерами нервов» (таблица 27).

Оценка изменений упругоэластических свойств нервов, в зависимости от размеров периферических нервов у детей с СД 1 типа, показала повышение жесткости практически всех нервов в группе 1 («увеличенный размер нервов»), статистически значимое увеличение жесткости было зарегистрировано по седалищному (возраст 13–17 лет) и малоберцовому (возраст 7–12 лет, возраст 13–17 лет) нервам. Обращает внимание широкий диапазон разброса значений жесткости нервов, процентилю 25–75, что необходимо учесть при интерпретации результатов (см. таблицу 27).

Таблица 27 – Анализ упругоэластических свойств (жесткости) периферических нервов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в группах с «увеличенным размером нервов» и «нормальным размером нервов»

Показатели	Группа 1, $n = 74$			Группа 2, $n = 154$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Возраст 7–12 лет							
Срединный (R), жесткость, кПа	5,75	4,60	6,90	5,10	3,70	6,90	0,734
Срединный (L), жесткость, кПа	5,50	4,10	7,90	4,70	3,95	6,25	0,333
Локтевой (R), жесткость, кПа	11,95	11,70	12,20	10,00	7,50	11,90	0,254
Локтевой (L), жесткость, кПа	9,00	6,40	11,20	11,10	7,50	13,00	0,389
Седалищный (R), жесткость, кПа	17,10	12,40	21,90	15,60	11,00	21,50	0,569
Седалищный (L), жесткость, кПа	15,20	10,70	21,80	14,80	11,10	18,40	0,625
Большеберцовый (R), жесткость, кПа	5,70	4,80	8,20	6,40	5,10	8,80	0,435

Продолжение таблицы 27

Показатели	Группа 1, $n = 74$			Группа 2, $n = 154$			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Возраст 7–12 лет							
Большеберцовый (L), жесткость, кПа	6,10	4,70	11,60	7,40	5,70	9,00	0,261
Малоберцовый (R), жесткость, кПа	8,30	5,90	10,90	7,10	4,60	9,70	0,229
Малоберцовый (L), жесткость, кПа	9,70	5,30	11,00	5,50	3,80	8,30	0,025
Возраст 13–17 лет							
Срединный (R), жесткость, кПа	7,00	4,00	8,40	5,40	4,25	7,60	0,426
Срединный (L), жесткость, кПа	5,45	4,30	7,00	4,95	4,05	6,55	0,450
Возраст 13–17 лет							
Локтевой (R), жесткость, кПа	11,25	8,70	14,50	12,40	7,50	15,00	0,656
Локтевой (L), жесткость, кПа	9,70	7,70	13,00	11,50	7,60	14,15	0,274
Седалищный (R), жесткость, кПа	21,50	17,20	26,90	18,25	13,30	23,40	0,016
Седалищный (L), жесткость, кПа	23,40	18,00	26,10	21,20	14,60	24,40	0,027
Большеберцовый (R), жесткость, кПа	8,00	6,30	11,30	8,55	6,30	11,00	0,766
Большеберцовый (L), жесткость, кПа	9,60	6,90	12,20	8,55	6,30	11,30	0,121
Малоберцовый (R), жесткость, кПа	8,85	6,80	14,00	8,25	6,40	11,00	0,068
Малоберцовый (L), жесткость, кПа	8,80	6,10	13,70	7,00	5,40	10,50	0,028

Принимая во внимание литературные данные о влиянии возраста, антропометрических данных на размеры периферических нервов (ППС), была проведена оценка наличия взаимосвязи этих параметров с показателем

ультразвуковой эластографии «жесткость» периферических нервов с использованием корреляционного анализа, данные представлены в таблице 28.

Результаты анализа, представленные в таблице 28, показывают наличие прямо пропорциональной связи между возрастом, ростом, весом, размерами нервов (ППС) и ультразвуковым показателем «жесткость» периферических нервов. Наибольшая сила связи определяется с жесткостью более крупных периферических нервов, а именно седалищного и большеберцового.

Таблица 28 – Анализ взаимосвязи между возрастом, ростом, весом, размером нервов (ППС) и показателем ультразвуковой эластографии «жесткость» у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в детском и подростковом возрасте

Показатели	Седалищ- ный (R), жест- кость, кПа	Седа- лищный (L), жест- кость, кПа	Больше- берцовый (R), жест- кость, кПа	Больше- берцовый (L), жест- кость, кПа	Малобер- цовый (R), жест- кость, кПа	Малобер- цовый (L), жест- кость, кПа
Взаимосвязь возраста, роста, веса с жесткостью периферических нервов						
Возраст	0,36	0,52	0,40	0,39	0,23	0,26
Рост	0,43	0,53	0,39	0,31	0,24	0,16
Вес	0,46	0,55	0,43	0,43	0,27	0,18
Взаимосвязь размеров (площадь поперечного сечения) с жесткостью периферических нервов						
Седалищ- ный (R), ППС, мм ²	0,47	—	—	—	—	—
Седалищ- ный (L), ППС, мм ²	—	0,53	—	—	—	—
Большебер- цовый (R), ППС, мм ²	—	—	0,33	—	—	—
Большебер- цовый (L), ППС, мм ²	—	—	—	0,29	—	—

Продолжение таблицы 28

Показатели	Седалищ- ный (R), жест- кость, кПа	Седа- лищный (L), жест- кость, кПа	Больше- берцовый (R), жест- кость, кПа	Больше- берцовый (L), жест- кость, кПа	Малобер- цовый (R), жест- кость, кПа	Малобер- цовый (L), жест- кость, кПа
Малоберцо- вый (R), ППС, мм ²	—	—	—	—	0,09	—
Малоберцо- вый (L), ППС, мм ²	—	—	—	—	—	0,25
Примечание — * — взаимосвязи показателей с уровнем значимости $p < 0,05$. Указаны коэффициенты корреляции						

Наличие различий и тенденций повышения жесткости при увеличении размеров периферических нервов, а также установленные корреляционные взаимосвязи между ППС и жесткостью нервов (см. таблицы 27, 28) позволили ввести коэффициент «Ультразвуковой оценки периферического нерва» (УПН) как отношение жесткость нерва / размер нерва (ППС), отражающий структурные особенности периферических нервов.

Была выдвинута гипотеза, что данный коэффициент может использоваться для динамической оценки состояния периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа. Для проверки влияния возраста на коэффициент «Ультразвуковой оценки периферического нерва» было проведено сравнение в группах детей и подростков разного возраста критерием Манна – Уитни с уровнем значимости $p < 0,05$, результаты представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Анализ коэффициента «Ультразвуковой оценки периферического нерва» у пациентов детского и подросткового возраста с сахарным диабетом 1 типа

Показатели	Возраст 7–12			Возраст 13–17			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
УПН, седалищный нерв (справа)	0,73	0,55	1,02	0,74	0,52	0,91	0,87
УПН, седалищный нерв (слева)	0,73	0,60	0,86	0,76	0,54	0,94	0,59
УПН, большеберцовый нерв, (справа)	0,57	0,40	0,73	0,56	0,40	0,73	0,87
УПН, большеберцовый нерв, (слева)	0,62	0,45	0,81	0,62	0,47	0,82	0,49
УПН, малоберцовый нерв, (справа)	1,66	0,97	2,36	1,51	1,05	2,22	0,72
УПН, малоберцовый нерв, (слева)	1,27	0,91	1,72	1,48	0,90	2,13	0,17

Полученное отсутствие статистически значимых различий в возрасте 7–12 лет и возрасте 13–17 лет по коэффициенту УПН позволяет сделать вывод, что возраст не оказывает значимого влияния на данный коэффициент.

Для оценки вариабельности коэффициента УПН было проведено сравнение данного параметра в группах СД 1 типа и контрольной, таблица 30.

Таблица 30 – Анализ коэффициента УПН у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы

Показатели	Сахарный диабет 1 типа, <i>n</i> = 228			Контрольная группа, <i>n</i> = 66			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
УПН, седалищный нерв (справа)	0,75	0,55	0,95	0,63	0,48	0,84	0,02
УПН, седалищный нерв (слева)	0,74	0,57	0,91	0,69	0,48	0,97	0,36

Продолжение таблицы 30

Показатели	Сахарный диабет 1 типа, <i>n</i> = 228			Контрольная группа, <i>n</i> = 66			p
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		75	25		25	75	
УПН, большеберцовый нерв, (справа)	0,60	0,44	0,73	0,54	0,35	0,80	0,26
УПН, большеберцовый нерв, (слева)	0,67	0,48	0,86	0,55	0,44	0,74	0,02
УПН, малоберцовый нерв, (справа)	1,52	1,06	2,26	1,54	0,91	2,27	0,27
УПН, малоберцовый нерв, (слева)	1,37	0,90	2,02	1,32	0,81	1,84	0,12

Результаты сравнения, представленные в таблице 30, демонстрируют статистически значимое повышение значений коэффициента УПН седалищного и большеберцового нервов в группе СД 1 типа. Обращает внимание, более высокие значения коэффициента УПН практически всех исследуемых нервов в группе СД 1 типа.

3.11 Мониторинг изменений периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Анализ изменений упругоэластических свойств нервов в динамике, с разницей между ультразвуковыми осмотрами 12 месяцев, показал повышение коэффициента УПН при 2-м визите (рисунок 26).

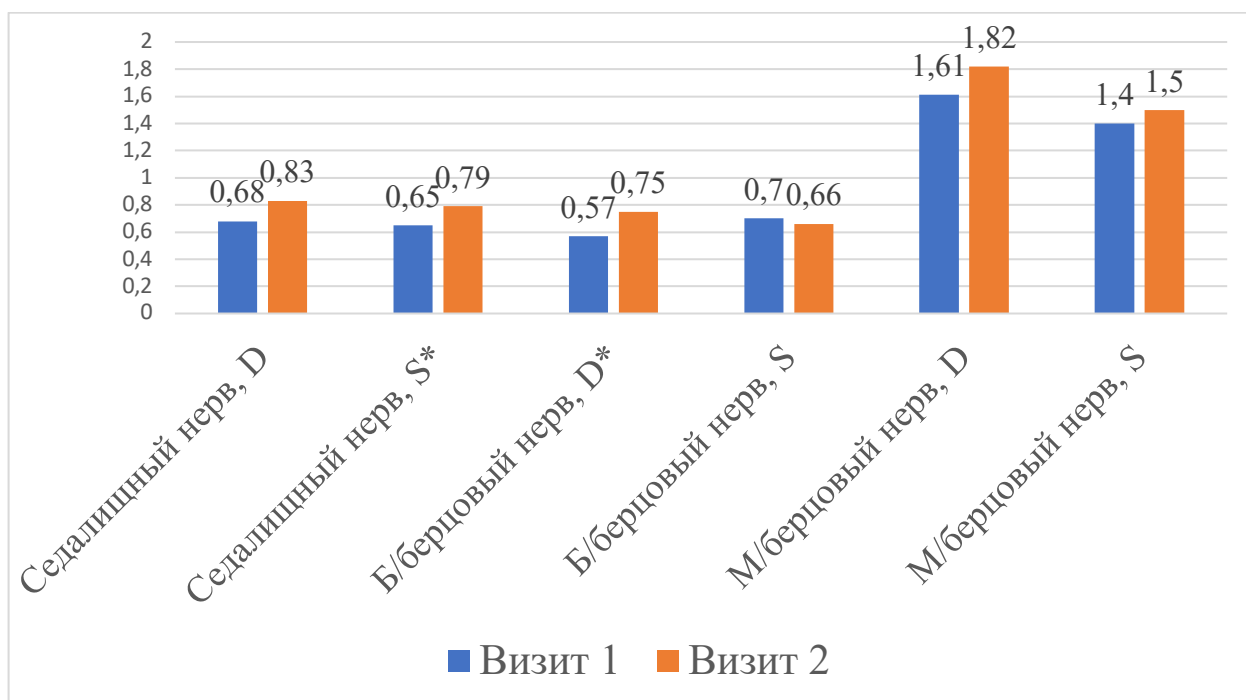


Рисунок 26 – Динамическое наблюдение коэффициента
«Ультразвуковой оценки периферического нерва» у подростков
с сахарным диабетом 1 типа

Примечание – * – уровень значимости $p < 0,05$. D-справа, S-слева.

Согласно формуле расчета коэффициента УПН его повышение могло быть связано либо с увеличением жесткости, либо с уменьшением размеров нервов (ППС).

Анализ жесткости, размеров нервов зарегистрировал уменьшение ППС у пациентов с СД 1 типа при втором визите. Значение жесткости значимо не менялось в течение года (таблица 31). Полученные изменения требовали морфологической верификации, дополнительного исследования.

Таблица 31 – Сравнение ППС, жесткости седалищного, большеберцового, малоберцового нервов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа «Визит 1» и «Визит 2»

Показатели	Визит 1			Визит 2			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Седалищный (R), ППС, мм ²	23,00	18,00	29,00	21,00	18,00	28,00	0,261
Седалищный (L), ППС, мм ²	23,00	18,00	29,00	21,00	18,00	26,00	0,012
Большеберцовый (R), ППС, мм ²	13,00	11,00	15,00	8,00	5,60	11,70	0,001
Большеберцовый (L), ППС, мм ²	13,00	10,00	15,00	11,00	10,00	14,00	0,048
Малоберцовый (R), ППС, мм ²	5,00	4,00	6,00	5,00	4,00	6,00	0,082
Малоберцовый (L), ППС, мм ²	5,00	4,00	6,00	4,00	4,00	5,00	0,005
Седалищный (R), жесткость, кПа	18,50	13,30	23,70	18,20	15,10	23,40	0,630
Седалищный (L), жесткость, кПа	18,30	13,60	23,80	20,60	14,20	23,40	0,238
Большеберцовый (R), жесткость, кПа	7,50	5,50	9,90	8,00	5,60	11,70	0,427
Большеберцовый (L), жесткость, кПа	7,90	6,00	10,70	7,35	5,60	9,90	0,674
Малоберцовый (R), жесткость, кПа	5,00	4,00	6,00	8,40	5,80	11,00	0,328
Малоберцовый (L), жесткость, кПа	7,00	5,00	10,50	4,00	4,00	5,00	0,107

3.12 Магнитно-резонансная оценка периферических нервов при сахарном диабете 1 типа в детском и подростковом возрасте

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является золотым стандартом среди методов лучевой диагностики. Для верификации уменьшения размеров нервов, оценки перфузии была выполнена МРТ седалищного нерва в средней трети бедра как самого крупного периферического нерва. Учитывая симметричную клиническую картину, установленный у всех пациентов диагноз ДПН, отсутствие разницы между ультразвуковыми показателями всех участков исследования правой и левой конечностей на протяжении нашего исследования, было принято решение проводить МРТ седалищного нерва средней трети только правого бедра. Оценка количества волокон (DTI), по данным МР диффузионно-тензорной трактографии у 20 подростков с СД 1 типа, показала распределение количества волокон от 12 до 82 при сравнении с единственным нормативным показателем DTI, равным 100 для головного мозга, по причине отсутствия нормативов для периферических нервов полученный результат соответствовал уменьшению количества волокон (рисунок 27). Предполагаемое уменьшение количества волокон по данным МРТ согласуется с ультразвуковыми результатами измерения ППС седалищного нерва при «Визите 2» (см. таблицу 31).

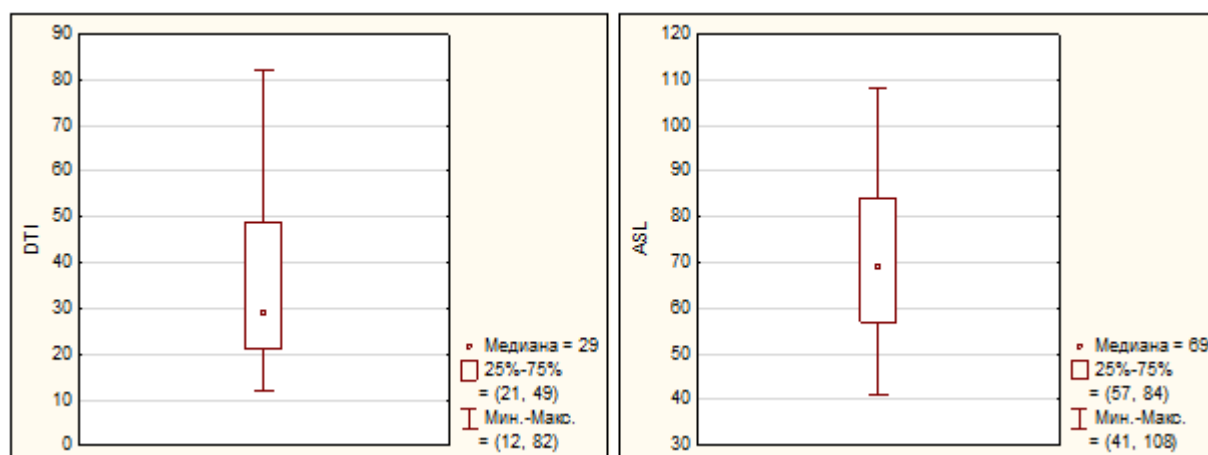


Рисунок 27 – Магнитно-резонансные характеристики седалищных нервов у подростков с сахарным диабетом 1 типа

Примечание – DTI – количество волокон, ASL – перфузии при МРТ.

Принимая во внимание увеличение жесткости нервов по данным эластогарфии, уменьшение размеров нервов по данным УЗИ и МРТ, следующий этап включал оценку васкуляризации седалищного нерва.

Ультразвуковая доплерография (ЦДК, PW) и недоплеровская васкуляризация (SMI) не зарегистрировали локусы кровотока при исследовании седалищного нерва у пациентов с СД 1 типа.

Бесконтрастная перфузионная МРТ седалищного нерва (ASL) с оценкой микроциркуляции с построением карт скорости кровотока (CBF) показала распределение коэффициента перфузии (ASL) от 41 до 108 мл/100 г/мин у исследуемых пациентов. Сравнение с нормативными показателями для головного мозга, ASL равной 65 мл/100 г/мин, в силу отсутствия нормативных значения для периферических нервов, показало у 33% подростков с СД 1 типа перфузию менее 65 мл/100 г/мин и 67% пациентов – более 65 мл/100 г/мин. Обращает внимание, что у 33% пациентов – усиление перфузии более 84 мл/100 г/мин, что свидетельствует о более вероятной гиперперфузии (см. рисунок 27).

Учитывая анатомию седалищного нерва, наличие в его структуре порции волокон большеберцового нерва и малоберцового нерва, было принято решение проанализировать упругоэластические свойства данных нервов у пациентов с разной перфузией по данным МРТ (таблица 32).

Для оценки взаимосвязи ультразвуковой жесткости и перфузии седалищного нерва был выполнен сравнительный анализ показателя жесткости у пациентов с СД 1 типа с разной перфузией по данным МРТ, группа 1 включала пациентов с перфузией менее 65 мл/100 г/мин, группа 2 – с перфузией более 65 мл/100 г/мин (таблица 33).

Анализ показал статистически значимое повышение жесткости седалищных, большеберцовых и малоберцовых нервов у пациентов группы 2 с перфузией более 65 мл/100 г/мин.

Следующим этапом был проведен корреляционный анализ для определения взаимосвязи МР-перфузии (ASL) с ультразвуковыми показателями,

характеризующими упругоэластические свойства периферических нервов (жесткость, коэффициент УПН), результат представлена в таблице 33.

Таблица 32 – Анализ ультразвуковой жесткости седалищного, большеберцового и малоберцового нервов у подростков с сахарным диабетом 1 типа при различной МР-перфузии седалищного нерва

Показатели	Группа 1			Группа 2			<i>p</i>
	Медиана	Процентили		Медиана	Процентили		
		25	75		25	75	
Седалищный нерв, жесткость, кПа	15,00	11,30	18,70	22,80	18,80	33,90	0,018
Большеберцовый нерв, жесткость, кПа	6,20	4,40	9,80	10,60	8,60	11,00	0,016
Малоберцовый нерв, жесткость, кПа	6,60	5,10	8,10	9,30	8,50	13,40	0,018

Таблица 33 – Анализ взаимосвязи МР-перфузии седалищного нерва с ультразвуковой жесткостью, коэффициентом УПН седалищного, большеберцового и малоберцового нервов у подростков с сахарным диабетом 1 типа

Показатели	Седалищный, жесткость, кПа	УПН седалищного нерва	Большеберцовый, жесткость, кПа	УПН большеберцового нерва	Малоберцовый, жесткость, кПа	УПН малоберцового нерва
ASL	0,6190*	0,547*	0,461*	0,533*	0,742*	0,071
Примечание – * – взаимосвязи показателей, с уровнем значимости $p < 0,05$						

В результате анализа была выявлена статистически значимая прямо пропорциональная корреляционная связь средней и высокой силы, что позволило сделать вывод о взаимосвязи повышения перфузии седалищного нерва с повышением жесткости седалищного, большеберцового и малоберцового нервов, а также увеличением коэффициента УПН седалищного и большеберцового нервов у подростков с СД 1 типа.

3.13 Радиомиксный анализ ультразвуковых изображений периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Радиомиксный анализ ультразвуковых нативных изображений периферических нервов проведен в два этапа.

Первый этап включал определение возможностей радиомиксного анализа в оценке текстуры периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа, а также в установлении оптимальной локализации УЗ-изображений для регистрации изменений периферических нервов при СД.

В результате первого этапа было отобрано от 1 до 86 значимых показателей в зависимости от локализации УЗД. Сводный анализ значимых радиомиксных показателей с применением методов Lasso, Boruta, ROC представлен в таблице 34. Некоторые РП были отобраны сразу несколькими методами (таблица 34), далее мы будем их называть условно устойчивыми:

- M1 original_shape_Maximum3DDiameter ($p = 0,0008$);
- M1 original_ngtdm_Coarseness ($p = 0,0009$);
- M2 original_glcm_InverseVariance ($p = 0,003$);
- T exponential_glrlm_RunEntropy ($p = 0,001$);
- T gradient_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized ($p = 0,01$);
- T1 original_firstorder_90Percentile ($p = 0,004$);
- T1 wavelet-ННН_glszm_SmallAreaEmphasis ($p = 0,01$).

Было обнаружено не более двух устойчивых показателей для каждой локализации. Четыре из семи устойчивых показателей соответствовали изображению без фильтрации (original), еще по одному показателю были рассчитаны из изображений, обработанных фильтрами exponential, wavelet и gradient соответственно. Два устойчивых показателя принадлежат группе glszm, остальные – shape, glcm, ngtdm glrlm, first order, соответственно.

Сравнение значений семи найденных устойчивых радиомиксных показателей в двух группах приведено на рисунке 28.

Таблица 34 – Сводная таблица радиомиксных показателей, отобранных с использованием 3 методов (Lasso, Boruta и ROC-анализ), полученных по четырем локализациям ультразвуковых исследований периферических нервов

Локализация	Метод отбора показателей		
	Lasso	Boruta	ROC (топ 5)
M1	1. original_shape_Elongation 2. original_ngtdm_Coarseness 3. original_shape_Maximum3DDiameter 4. squareroot_gldm_GrayLevelNonUniformity 5. wavelet-HHL_glszm_LargeAreaHighGrayLevelEmphasis 6. square_glrIm_RunEntropy 7. wavelet-HLH_glszm_SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	1. original_shape_Maximum3DDiameter 2. original_shape_Maximum2DDiameterSlice 3. original_ngtdm_Coarseness 4. wavelet-LLL_ngtdm_Coarseness	1. original_ngtdm_Coarseness 2. wavelet-LHL_ngtdm_Coarseness 3. wavelet-LHH_ngtdm_Coarseness 4. wavelet-LHH_ngtdm_Strength 5. wavelet-HLH_ngtdm_Coarseness
M2	1. original_glcm_InverseVariance	1. original_glcm_InverseVariance 2. squareroot_firstorder_MeanAbsoluteDeviation	1. original_glcm_InverseVariance 2. wavelet-HLL_glcm_MCC 3. squareroot_glcm_Idn 4. squareroot_firstorder_10Percentile 5. squareroot_glcm_Id

Продолжение таблицы 34

Локализация	Метод отбора показателей		
	Lasso	Boruta	ROC (топ 5)
T	1. original_shape_Maximum2DDiameterColumn ... (84) 86. exponential_glrmlm_RunEntropy	1. gradient_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized 2. exponential_glrmlm_RunEntropy	1. gradient_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized 2. wavelet-HHL_ngtdm_Strength 3. gradient_glszm_SmallAreaEmphasis 4. wavelet-HLL_glrmlm_LongRunHighGrayLevelEmphasis 5. original_glszm_HighGrayLevelZoneEmphasis
T1	1. wavelet-HHH_glszm_SizeZoneNonUniformity 2. wavelet-HHH_glszm_SmallAreaEmphasis 3. wavelet-HHH_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis 4. wavelet-LLL_ngtdm_Contrast	1. original_firstorder_90Percentile 2. wavelet-HHH_glszm_SmallAreaEmphasis 3. square_gldm_GrayLevelNonUniformity 4. square_glszm_SmallAreaEmphasis 5. exponential_gldm_GrayLevelNonUniformity 6. squareroot_firstorder_90Percentile	1. square_glcm_SumEntropy 2. original_firstorder_90Percentile 3. wavelet-HHL_ngtdm_Coarseness 4. wavelet-LLL_firstorder_90Percentile 5. square_firstorder_Entropy
Примечание – выделены показатели, отобранные одновременно несколькими методами			

Можно заметить, что для группы с СД значения показателей `original_shape_Maximum3DDiameter`, `exponential_glrlm_RunEntropy` и `wavelet_HHH_glszm_SmallAreaEmphasis` оказались выше, чем в контрольной группе. В то время как значения остальных показателей `original_firstorder_90Percentile`, `gradient_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized`, `original_ngtdm_Coarseness`, и `original_glcm_InverseVariance` оказались выше в контрольной группе.

Различия в значениях всех 7 значимых устойчивых показателей оказались статистически значимы ($p < 0,05$).

Несмотря на малый объем выборки, на предварительном этапе удалось получить удовлетворительные результаты, использованный подход позволил дифференцировать ультразвуковые снимки периферических нервов пациентов с СД 1 типа и здоровых пациентов контрольной группы.

Метрики качества построенных моделей классификаторов представлены в таблице 35. В качестве ключевого индикатора использовалась площадь под ROC кривой – AUC. В среднем модели, построенные на РП, отобранных по методу Boruta, показали более высокое качество, на основании всех рассматриваемых метрик (AUC_Lasso=0,82 против AUC_Boruta=0,83). Наиболее высокого качества метрики классификаторов показали при локализации большеберцовых нервов на уровне лодыжки (T1), дистальный участок нерва.

В результате ROC-анализа максимальные значения AUC каждого отдельного показателя лежали в диапазоне от 0,74 до 0,85 (таблица 35). Радиомиксные показатели с наилучшими показателями классификации включали в себя `original_ngtdm_Coarseness`, `original_glcm_InverseVariance`, `gradient_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized`, `square_glcm_SumEntropy` для локализаций M1, M2, T и T1 соответственно.

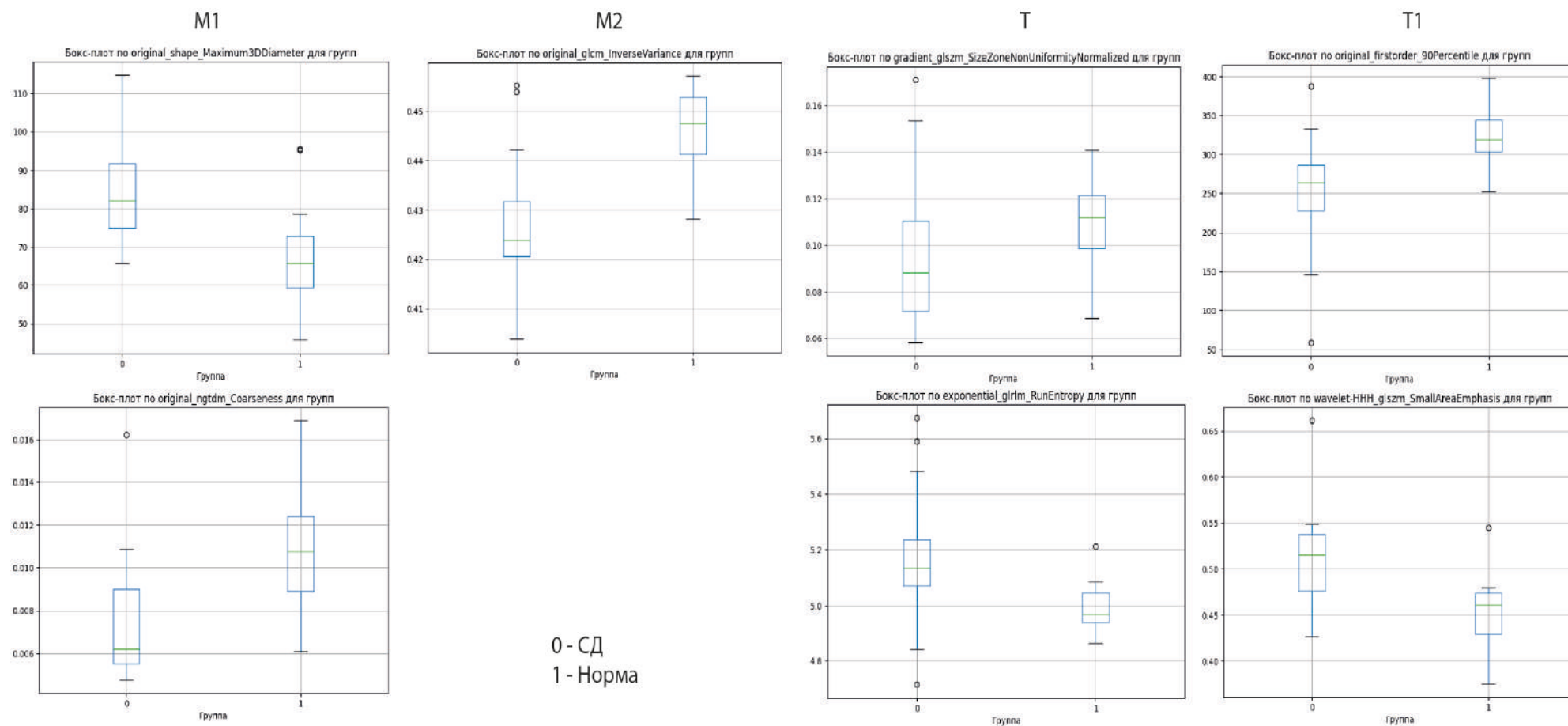


Рисунок 28 – Анализ значений устойчивых РП, рассчитанных в четырех локализациях УЗ-визуализации периферических нервов, в двух группах: норма и сахарный диабет

Таблица 35 – Метрики качества моделей классификаторов, построенных на значимых радиомиксных показателях

Локализация	Модель 1 (показатели LASSO)			Модель 2 (показатели Boruta)			ROC-анализ	
	AUC	Se	Sp	AUC	Se	Sp	ПП	Максимальный AUC
M1	0,80	0,78	0,81	0,84	0,83	0,62	original_ngtdm_Coarseness	0,84
M2	0,85	0,0	1,0	0,79	0,83	0,79	original_glcm_InverseVariance	0,85
T	0,78	0,83	0,62	0,81	0,44	0,86	gradient_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized	0,74
T1	0,86	0,83	0,80	0,87	0,92	0,80	square_glcm_SumEntropy	0,83
Среднее	0,82	0,61	0,81	0,83	0,76	0,77		

Наиболее высокое качество метрики классификаторов показали при локализации большеберцовых нервов на уровне лодыжки (Т1), дистальный участок нерва: площадь под ROC-кривой $AUC = 0,87$ (рисунок 29).

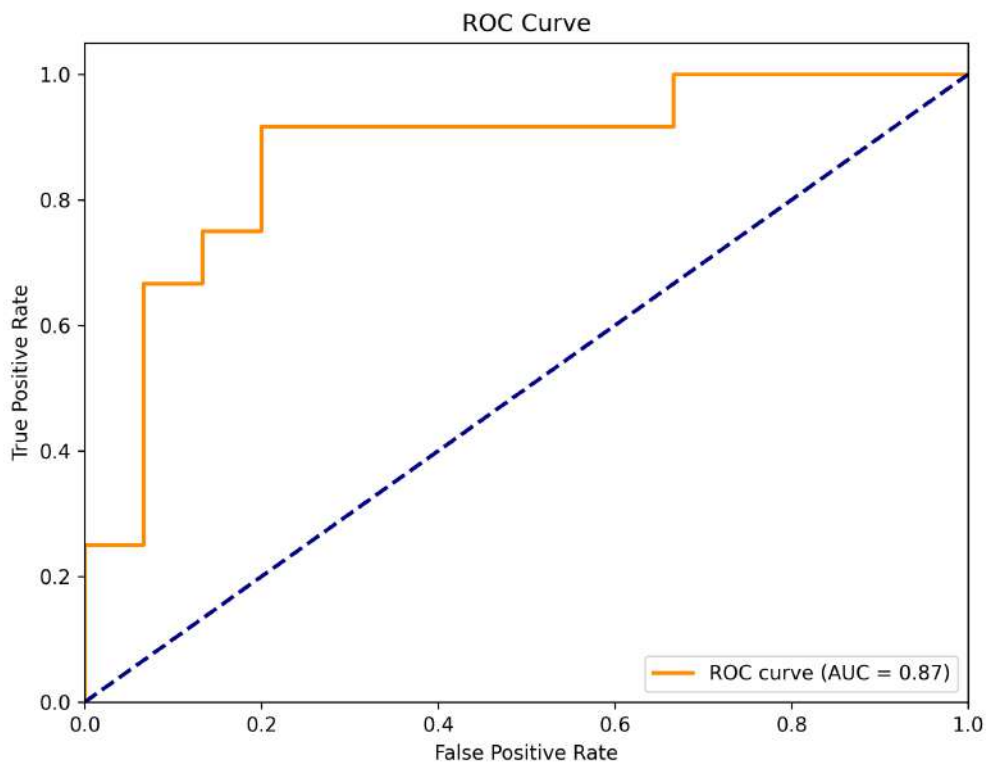


Рисунок 29 – ROC-кривая модели классификатора СД 1 типа, построенного на РП Boruta, для локализации Т1

Результат первого этапа свидетельствовал о жизнеспособности подхода радиомиксного анализа в обнаружении различий ультразвуковой текстуры периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа и контрольной группы здоровых детей. Наиболее оптимальной локализацией УЗ-изображений нервов определен большеберцовый нерв на уровне лодыжки.

Опираясь на литературные данные с утверждениями о положительном влиянии на эффективность моделей добавления в анализ клинико-инструментальных показателей, второй этап радиомиксной классификации периферических нервов пациентов с СД 1 типа, помимо увеличения количества пациентов, включал добавление параметров УЗ-показателей периферических нервов (жесткость и коэффициент УПН седалищных нервов). Выбор показателей

был основан на результатах раннего этапа данной исследовательской работы, а именно на анализе упругоэластических свойств (жесткости) и коэффициента УПН у пациентов с СД 1 типа и контрольной группы (см. таблицы 21, 30).

Извлечение радиомиксных показателей производилось после применения следующий фильтров на изображение:

1. Original;
2. LoG;
3. Wavelet;
4. Logarithm;
5. Square;
6. Gradient;
7. Exponential;
8. LBP2D;
9. LBP3D;
10. SquareRoot.

В результате из каждого изображения было извлечено 1709 радиомиксных показателя. Отбор значимых радиомиксных показателей производился при помощи критерия Манна – Уитни, а именно при значении $p\text{-value} < 0,05$ радиомиксный показатель считался значимым и включался в дальнейший анализ. Затем отобранные показатели попарно проверялись на наличие автокорреляции, и при значении коэффициента корреляции $> 0,6$ один из показателей исключался из дальнейшего анализа.

Для построения классификатора использовалась XGBoost. При обучении каждого классификатора применялась 5-кратная кросс-валидация, для оценки качества классификации использовались средние метрики (accuracy, precision, recall, F1, ROC AUC, чувствительность-Se и специфичность-Sp) по 5 фолдам.

В результате второго этапа отобраны 11 радиомиксных показателей и добавлены ультразвуковые показатели (УПН, размер):

1. original_firstorder_Kurtosis;
2. wavelet-LHL_glszm_ZoneEntropy;

3. wavelet-LHH_firstorder_Skewness;
4. wavelet-LHH_glszm_HighGrayLevelZoneEmphasis;
5. wavelet-HLH_glrlm_GrayLevelNonUniformityNormalized;
6. wavelet-HHL_glcmm_JointEntropy;
7. wavelet-HHL_glrlm_LongRunEmphasis;
8. wavelet-HHH_gldm_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis;
9. wavelet-HHH_glszm_HighGrayLevelZoneEmphasis;
10. wavelet-HHH_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis;
11. lbp-3D-k_glrlm_ShortRunEmphasis;
12. УПН_седалищного_нерва / коэф_жесткости_седалищного_нерва;
13. Размер_седалищного_нерва.

Метрики качества построенной модели классификатора представлены в таблице 36. Ключевым индикатором являлась площадь под ROC-, кривой – AUC (рисунок 30). Метрики классификатора показали сопоставимый уровень для обоих ультразвуковых параметров периферических нервов (УПН, жесткость).

Таблица 36 – Метрики модели классификатора при обучении с использованием радиомиксных показателей и ультразвуковых параметров периферических нервов (УПН, жесткость)

Метрика	Параметр	
	УПН	Жесткость
Accuracy	0,7	0,73
Precision	0,7	0,74
Recall	0,72	0,76
F1-score	0,7	0,74
ROC AUC	0,75	0,75
Se	0,86	0,89
Sp	0,43	0,46

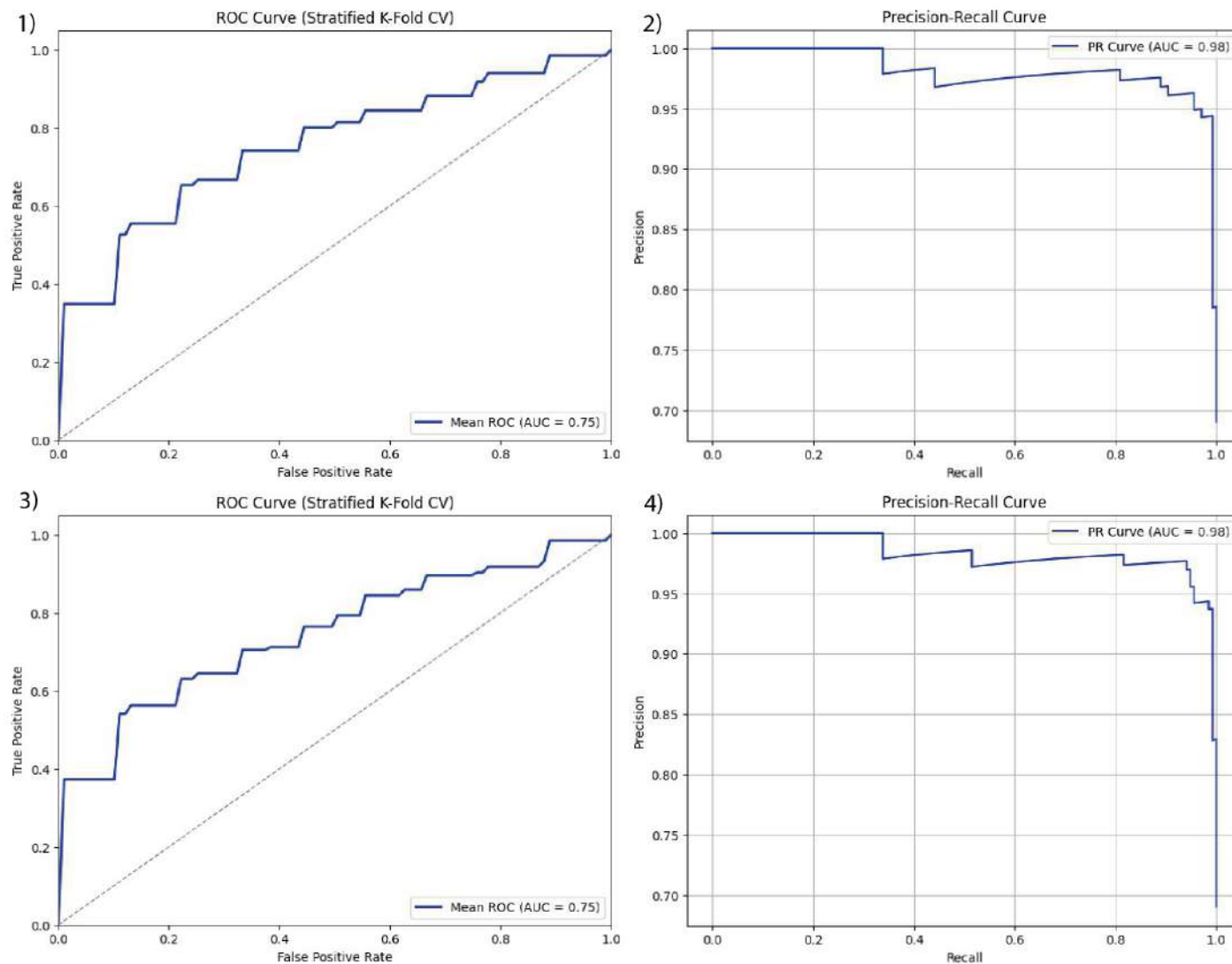


Рисунок 30 – ROC-кривые (1, 3) и precision-recall-кривые (2, 4) для модели с использованием коэффициента жесткости (1, 2) и УПН седалищного нерва (3, 4)

Модель, основанная на 11 текстурных характеристиках изображения большеберцового нерва (радиомиксные показатели) и УЗ-параметрах седалищных нервов (жесткость, УПН), показала хорошее качество. Модель отлично справляется с обнаружением положительных случаев (высокая чувствительность), но недостаточно хорошо различает отрицательные случаи (низкая специфичность). Общая точность модели характеризуется как удовлетворительная ($AUC=0,75$), с возможностью клинического применения.

Работоспособность радиомиксной модели с наличием текстурных различий ультразвуковых снимков дистальных сегментов периферических нервов (большеберцовые нервы на уровне лодыжки) у детей и подростков с СД 1 типа в сравнении со здоровыми детьми свидетельствует о наличии морфологических изменений структуры нервов, развивающихся в ответ на хроническую гипергликемию. Учитывая слабые клинические проявления, определенные при неврологическом осмотре, данные зарегистрированные изменения можно отнести к ранним субклиническим нарушениям.

Глава 4 ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

В результате исследования разработаны предложения по оптимизации существующего алгоритма медицинской помощи больным с сахарным диабетом 1 типа (рисунок 31).



Рисунок 31 – Алгоритм оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 1 типа

В алгоритм оптимизации, в блок первичного осмотра, включены ультразвуковая доплерография ретробульбарных сосудов, ультразвуковая оценка зрительных нервов с вычислением показателя интегральной шкалы для установления ранних изменений кровоснабжения сетчатки и сосудистой оболочки глазного яблока, а также ультразвуковое исследование периферических нервов с расчетом коэффициента «Ультразвуковой оценки периферических нервов» или радиомиксный анализ нервов для регистрации доклинических нарушений структуры периферических нервов. Включение блока УЗИ повысит диагностическую точность скрининга и мониторинга ДР и ДПН у детей и подростков с СД 1 типа.

Глава 5 ОБСУЖДЕНИЯ

Проведенное исследование включало системный анализ возможностей мультипараметрического ультразвукового исследования в оценке клинικο-метаболических аспектов сосудистых осложнений сахарного диабета 1 типа (ретинопатии, нейропатии) в детском и подростковом возрасте. Диабетическая ретинопатия и нейропатия относятся к наиболее частым осложнениям СД, ранняя диагностика и эффективный мониторинг оказывают прямое влияние на результаты лечения, качество жизни пациентов в отдаленной перспективе. Цель исследования включала определение морфофункциональных, клинικο-метаболических параметров микрососудистых осложнений сахарного диабета 1 типа у детей и подростков для разработки методологии ультразвукового исследования скрининга и мониторинга течения заболевания. Для выполнения цели были поставлены задачи:

- изучить особенности ретробульбарного кровотока, определить ультразвуковые характеристики периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа в зависимости от клинικο-метаболических изменений;
- разработать методику исследования периферических нервов с применением ультразвуковой эластографии сдвиговой волны и вычислением коэффициента для морфологической оценки нервов при динамическом наблюдении;
- разработать методологию ультразвукового скрининга и персонализированного мониторинга диабетической ретинопатии, нейропатии и оптимизировать алгоритм оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 1 типа в детском и подростковом возрасте.

Для установления особенностей ретробульбарного кровотока, в зависимости от клинической картины, у детей и подростков с СД 1 типа был проведен сравнительный анализ параметров ультразвуковой доплерографии ретробульбарных сосудов с показателями офтальмоскопии, показателями ОКТ.

Выявленные при офтальмологическом осмотре сосудистые изменения на глазном дне у 39,6% исследуемых детей и подростков с СД 1 типа характеризуют

отрицательное влияние хронической гипергликемии на ретинальные сосуды, на риски развития ДР. Преобладание случаев с заключением офтальмоскопии – «ангиопатия» (34%), свидетельствует о регистрации слабовыраженных сосудистых изменений, исключаящих микроаневризмы сетчатки, пролиферативные изменения сетчатки, отек макулярной области, отслойку сетчатки, гемофтальм. Учитывая возраст исследуемых пациентов (7–17 лет) и преобладание пациентов с длительностью СД 1 типа менее 10 лет (86% исследуемой группы), полученный результат соответствует общеустановленным данным.

Выполненное сравнение ультразвуковых показателей ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1 типа (с наличием и отсутствием ретинальных изменений на глазном дне) и группы контроля определило наличие взаимосвязи изменений ретробульбарного и ретинального кровотока. Зарегистрированные более низкие скорости кровотока по ретробульбарным сосудам малого диаметра у пациентов с СД 1 типа и присутствие ретинальных изменений в сравнении с контрольной группой свидетельствуют о развитии ишемии сетчатки в ответ на гипергликемию. Данный результат подтверждается уменьшением плотности сосудов микроциркуляторного русла сетчатки поверхностного и глубокого слоев сетчатки у исследуемых пациентов с СД 1 типа, полученное при ОКТ (таблица 6). Установленное повышение периферического сопротивления в ретробульбарных артериях у пациентов с СД 1 типа без ретинальных изменений в сравнении с группой контроля характеризует высокую чувствительность ультразвуковых гемодинамических показателей к первичным изменениям сосудистой стенки в ответ на гипергликемию. S. Ozates с соавторами в своем исследовании связывают повышение периферического сопротивления в глазной артерии у детей с СД 1 типа без ДР с начальными изменениями сосудистой стенки, включающими утолщение базальной мембраны, отложение гиалина, и снижением ее эластичности. Авторы выносят предположение о возможности использовать данные изменения гемодинамики для оценки рисков развития ДР в детском возрасте [43]. Madhpuriya G. и соавторы в своем исследовании при сопоставлении результатов офтальмоскопии и доплерографии ретробульбарных сосудов связывают

полученное снижение кровотока в ретробульбарных сосудах малого диаметра и повышение периферического сопротивления по данным УЗИ с развитием ишемии и снижением перфузии. Авторы высказывают предположение о более ранней регистрации признаков ишемии по ретробульбарным артериям при УЗИ, чем видимые на глазном дне ретинальные изменения при офтальмоскопии [42].

Полученное значимое повышение периферического сопротивления в глазных артериях и задней короткой цилиарной артерии у пациентов СД 1 типа без ретинальных изменений в сравнении с группой пациентов СД 1 типа с ретинальными изменениями свидетельствует о большом вкладе состояния эластичности сосудистой стенки в изменения регионального кровотока. Более высокие значения периферического сопротивления по основным крупным глазным артериям у пациентов СД 1 типа без ретинальных изменений и последующее снижение скорости кровотока по сосудам малого диаметра (центральной артерии сетчатки, задним коротким цилиарным артериям) у пациентов СД 1 типа с ретинальными изменениями позволяют предположить, что изменения сопротивления сосудистой стенки являются первичными и приводят к последующему снижению перфузии в мелких ретробульбарных артериях и ретинальных сосудах. Установленные результаты согласуются с литературными данными и свидетельствуют о прямой связи изменений периферического сопротивления сосудов с развитием эндотелиальной дисфункции в результате воздействия гипергликемии, окислительного стресса, конечных продуктов гликирования, которые сопровождают СД [99].

Ученые К. Divya и соавторы убеждены в возможности использовать повышение периферического сопротивления глазных артерий как предиктор начальных изменений при ДР, а снижение скорости кровотока по малокалиберным сосудам (центральной артерии сетчатки, задним коротким цилиарным артериям) как маркер риска развития более тяжелых форм ДР [41].

Результаты сравнения параметров ОКТ в группе СД 1 типа и контрольной группе характеризовались разнородностью. Отсутствие статистически значимых изменений параметров толщины сетчатки в исследуемых группах соответствует

результатам офтальмоскопии, зарегистрировавших ДР только у 5,2% исследуемых пациентов с СД 1 типа. Слабовыраженная тенденция увеличения толщина отдельных сегментов внутреннего слоя сетчатки в сочетании с сегментарной разнородность толщины наружного слоя сетчатки у пациентов с СД 1 типа свидетельствует о начальных неспецифичных изменениях структуры сетчатки. Сниженная плотность сосудистого рисунка микроциркуляторного слоя поверхностного и глубокого слоев у пациентов с СД 1 типа относительно группы контроля соответствует снижению перфузии и развитию ишемии сетчатки у пациентов с СД 1 типа. Учитывая данные офтальмоскопии с низким уровнем верификации сосудистых изменений на глазном дне, можно предположить, что выявленное снижение плотности по ОКТ соответствует доклиническим признакам ДР. Стулова А.Н. и соавторы в своей работе указывают на наличие подгруппы пациентов с изменениями микрососудистого кровотока по данным ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) при отсутствии изменений при офтальмоскопии. Авторы предлагают использовать термин «доклиническая ДР» для совершенствования диагностических алгоритмов ДР [100]. Исследователи В.В. Нероев и соавторы в своей работе по оценке микрососудистых изменений сетчатки при СД установили снижение плотности кровотока в поверхностной капиллярной сети у пациентов с СД на ранних стадиях ДР при отсутствии проявлений ДР на глазном дне. Авторы пришли к выводу, несмотря на технические особенности ОКТ-А, о перспективе использования метода в регистрации микрососудистых нарушений при СД [100, 101, 102].

Анализ взаимосвязи показателей ультразвуковой доплерографии ретробульбарных артерий и параметров ОКТ у пациентов СД 1 типа продемонстрировал сложность характеристики начальных изменений сетчатки у пациентов с СД 1 типа в молодом возрасте. Статистически значимое увеличение толщины центральной зоны внутреннего слоя сетчатки и выраженная тенденция утолщения внутреннего слоя сетчатки носового и височного секторов внутреннего кольца у пациентов с СД 1 типа с низкой скоростью кровотока по центральным артериям сетчатки в сравнении с пациентами с неизменной скоростью

центральных артерий сетчатки соответствует изменениям сетчатки воспалительного характера в ответ на снижение перфузии и является частью патогенеза ДР. Отсутствие значимых различий плотности микроциркуляторного русла у пациентов СД 1 типа в группах со сниженной и неизменной скоростью кровотока по центральным артериям сетчатки свидетельствует о более высокой чувствительности метода ОКТ к выявлению микрососудистых изменений сетчатки у пациентов с СД 1 типа до появления признаков сосудистых нарушений по данным офтальмоскопии и ультразвуковой доплерографии.

Проведенный анализ позволяет сделать вывод о необходимости использовать в клинической практике мультидисциплинарный подход к оценке сосудистых нарушений ретинального и ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1 типа в детском и подростковом возрасте.

Для определения параметров ретробульбарного кровотока у детей и подростков с СД 1 типа был проведен анализ ультразвуковой гемодинамики ретробульбарного кровотока у пациентов СД 1 типа в сравнении с контрольной группой.

Полученные при исследовании результаты свидетельствуют о различных изменениях кровотока в ретробульбарных сосудах – крупные сосуды (глазные артерии, верхние глазные вены) и сосуды малого калибра (задние короткие цилиарные артерии, центральные артерии и вены сетчатки) с разной интенсивностью реагируют на влияния хронической гипергликемии при СД 1 типа.

Исследование крупных глазных артерий мышечного типа, в отличие от ее дистальных ветвей (центральных артерий сетчатки, задних коротких цилиарных артерий), не выявило снижения скорости кровотока у пациентов с СД 1 типа в сравнении с группой контроля, что свидетельствует об отсутствии прямого влияния гипергликемии на развитие ишемии в самом большом артериальном коллекторе орбиты, ветви которого кровоснабжают разные фрагменты глазного яблока [95]. Статистически значимое повышение индекса резистентности у детей и подростков с СД 1 типа характеризует снижение эластичности сосудистой стенки и повышение периферического сопротивления за счет микрососудистых

изменений самой стенки в ответ на отрицательное воздействие фактора гипергликемии, с последующим ее утолщением и сужением просвета сосуда в отдаленной перспективе (таблица 8) [47, 99, 103]. Полученный результат согласуется с данными ученых G. Madhupuriya с соавторами; M. Khatri с соавторами, которые в своих работах по изучению ретробульбарного кровотока, свидетельствуют о регистрации повышения индекса резистентности у пациентов с СД [42, 47].

Гемодинамические изменения задних коротких цилиарных артерий, характеризовались тенденцией снижения скорости кровотока и повышения периферического сопротивления у пациентов с СД 1 типа, что свидетельствует о развитии ишемии внутреннего слоя сосудистой оболочки глаз (хориокапилляры) и большей части диска зрительных нервов в ответ на хроническую гипергликемию [41, 42, 47]. Интересное мнение высказали ученые K. Divya, V. Kanagaraju, B. Devanand, авторы предположили, что периферическое сопротивление этих сосудов является лабильным показателем и может меняться в ответ на активацию анастомозов при увеличении ретинального кровотока, с развитием микроокклюзий, при длительном течение СД [41].

Установленные изменения гемодинамики по центральным артериям сетчатки включали снижение скорости кровотока у детей и подростков с СД 1 типа без изменения периферического сопротивления. Данные изменения соответствуют развитию ишемии крупного внутреннего сегмента сетчатки (две трети) и части диска зрительного нерва в ответ на хроническую гипергликемию, что оказывает прямое влияние на ретинальный кровоток и является спусковым механизмом каскада сосудистых изменений сетчатки с повышением риска развития макулярного отека, пролиферативных изменений и отслойки сетчатки.

Учитывая методологию ультразвукового измерения гемодинамических параметров центральной артерии сетчатки (скорость кровотока, периферическое сопротивление), а именно точное указание локации зоны измерения с перечнем настроек импульсно-волнового доплера, можно уверенно утверждать о высокой

надежности и низкой операторозависимости данного показателя и возможности его использования в клинической практике [95].

Анализ венозного кровотока не показал устойчивых изменений, выходящих за пределы нормативных значений при СД 1 типа в детском возрасте, но более высокие скорости кровотока в верхних глазных венах у детей и подростков с СД 1 типа свидетельствуют о более высоком полнокровии орбиты у данной категории пациентов [95].

Полученные результаты оценки ретробульбарного кровотока согласуются с литературными данными многих исследований, которые сообщают о регистрации снижения скоростей кровотока по центральным артериям сетчатки, задним коротким цилиарным артериям и повышении индекса периферического сопротивления по глазным артериям, центральным артериям сетчатки, задним коротким цилиарным артериям у пациентов с СД [41–43, 46, 47]. Установленные изменения связывают с патофизиологическим механизмом сосудистых изменений, включающих развитие эндотелиальной дисфункции, повреждение капилляров, потерю перицитов, утолщение базальной мембраны, увеличение липкости эритроцитов, повышение риска микроокклюзии ретинальных сосудов сетчатки, что приводит к гемодинамическим нарушениям кровотока в сосудах ретробульбарной области [38, 46]. G. Madhupuriya, S. Gokhale утверждают, что гемодинамические изменения ретробульбарного кровотока, указывающие на ишемию и недостаток перфузии, появляются намного раньше сосудистых изменений, регистрируемых на глазном дне, и предполагают возможным использование индекса периферического сосудистого сопротивления для диагностики ДР, особенно в случаях помутнения стекловидного тела [42].

Для определения влияния факторов риска на параметры ретробульбарного кровотока у детей и подростков с СД 1 типа было изучено влияние длительности СД, лабораторных показателей, включая липидный спектр на ультразвуковую гемодинамику ретробульбарного кровотока у детей и подростков СД 1 типа.

Длительность гипергликемии при СД относится к наиболее значимым факторам риска развития сосудистых осложнений [12, 16, 25, 26, 28]. Результаты

собственного исследования свидетельствуют о более выраженных изменениях по центральным артериям сетчатки. Снижение скорости кровотока прямо пропорционально увеличению длительности СД 1 типа. Максимальное снижение скорости кровотока определено у пациентов с длительностью СД более 10 лет относительно контрольной группы здоровых детей, а также наиболее выраженная статистически значимая разница определена между длительностью заболевания до 5 лет и длительностью более 10 лет (см. таблицу 9). Данные изменения указывают на развитие и прогрессирование ишемии сетчатки и диска зрительного нерва с увеличением длительности воздействия гипергликемии. Периферическое сопротивление центральных артерий сетчатки имеет неустойчивое повышение с увеличением длительности СД, что свидетельствует о ригидности значений эластичности сосудистой стенки данной артерии и может быть связано с особенностью локации артерии, а именно ее расположением в структуре зрительного нерва вместе с центральной веной сетчатки.

Гемодинамическим показателям кровотока по задним коротким цилиарным артериям у детей и подростков с разной длительности СД 1 типа свойственна высокая вариабельность (см. таблицу 9). Установленное максимальное снижение скорости кровотока в первые 5 лет заболевания и отсутствие прогрессирования ишемии с увеличением длительности СД, с наибольшей разницей между периодами длительности заболевания до 5 лет и длительностью более 10 лет, свидетельствует о наличии адаптационных и компенсаторных механизмов. Периферическое сопротивление задних коротких цилиарных артерий более высокое у пациентов с СД 1 типа при сравнении с контрольной группой (таблица 8) при увеличении длительности заболевания не сопровождалось увеличением, что соответствует высокой эффективности компенсаторных механизмов. Ученные К. Divya, V. Kanagaraju в своем исследовании связывали особенности гемодинамики задних коротких цилиарных артерий с компенсаторной активацией анастомозов при увеличении ретинального кровотока, развивающегося при длительном течении СД [41].

Гемодинамика крупных глазных артерий при разной длительности СД 1 типа характеризовалась отсутствием изменений скорости кровотока и значимого повышения периферического сопротивления в ответ на увеличение длительности воздействия гипергликемии, что соответствует общепризнанному мнению о преобладании сосудистых изменений в артериях малого диаметра при СД в ранний период, а крупные артерии могут длительное время не иметь клинических проявлений [42].

Венозный отток по верхним глазным венам и центральным венам сетчатки характеризовался стабильностью скорости кровотока при разной длительности СД 1 типа, что соответствует литературным данным об отсутствии прямого влияния гипергликемии на изменение венозного оттока [38].

Анализ траектории изменений гемодинамики ретробульбарных артерий в разные периоды длительности СД 1 типа показал разнообразие изменений и существование отличий между артериями крупного (глазные артерии) и малого (задние короткие цилиарные артерии, центральные артерии сетчатки) калибра (таблица 10). Наибольшее количество изменений в первые 5 лет СД 1 типа было зарегистрировано по крупным глазным артериям в виде повышения периферического сопротивления и слабовыраженного увеличения скорости кровотока, что свидетельствует о высокой чувствительности артерии к первичным влияниям гипергликемии на эластичность сосудистой стенки (таблица 10). Артерии малого калибра характеризовались ростом числа изменений с увеличением длительности СД 1 типа. Наиболее выраженная и устойчивая траектория числа изменения была определена по центральным артериям сетчатки (рисунок 16). Устойчивое снижение скорости кровотока центральных артерий сетчатки при увеличении длительности СД позволяет предположить, что данный показатель можно считать ключевым диагностическим маркером изменений ретробульбарного кровотока у детей и подростков с СД 1 типа.

Факторами риска развития осложнений при СД 1 типа, кроме длительности, являются гипергликемия, дислипидемия [13, 25, 26].

Выявленное повышение уровня триглицеридов и гликированного гемоглобина у пациентов СД 1 типа со сниженным кровотоком центральных артерий сетчатки согласуется с данными литературы, указывающими на отрицательное влияние сочетания факторов дислипидемии и гипергликемии на ретинальный кровоток (таблица 11). Данные изменения сопровождаются микрососудистыми повреждениями сетчатки с развитием диабетического макулярного отека и риском развития ДР [22, 41, 42, 47, 104]. Установленная значимая корреляция уровня ТГЦ, отрицательная со скоростью кровотока центральных артерий сетчатки и положительная со скоростью глазных артерий, согласуется с утверждением о вкладе дислипидемии в развитие нарушений ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1 типа в детском и подростковом возрасте (таблица 12). Отрицательная корреляция гликированного гемоглобина со скоростью кровотока по центральным артериям сетчатки и задним коротким цилиарным артериям соответствует данным литературы об отрицательном влиянии хронической гипергликемии на кровоснабжение глаза и повышении рисков развития ДР [8, 22, 47, 95].

Отсутствие значимых различий по биохимическим показателям у пациентов с сниженным и неизменным кровотоком в центральных артериях сетчатки соответствует особенностям локального воздействия гликемии на эндотелий сосудов [99].

Вариабельность гликемии является важным риск-фактором развития сосудистых осложнений при СД 1 типа в детском и подростковом возрасте. Для установления влияния вариабельности гликемии на параметры ретробульбарного кровотока у детей и подростков с СД 1 типа были изучены изменения показателей контроля гликемии у пациентов СД 1 типа в зависимости от гемодинамики центральных артерий сетчатки.

Проведенное сравнение показателей гликемического контроля в группах СД 1 типа с различным уровнем кровотока по центральным артериям сетчатки («Сниженный кровоток», «Неизмененный кровоток») свидетельствует о наличии значимых изменений, включающих повышение времени выше целевого диапазона

(ВВД) и уменьшении времени в целевом диапазоне (ВЦД) у пациентов со «Сниженным кровотоком». Также обращает внимание превышение целевых показателей параметра ВВД и снижение ВЦД в группе пациентов «Сниженный кровоток». Принимая во внимание отсутствие различий по уровню расчетного индикатора глюкозы GMI, можно сделать вывод о ведущей роли эпизодов гипер- и гипогликемии в развитии гемодинамических изменений в ретробульбарных сосудах и говорить о необходимости контроля показателей гликемии в патогенезе осложнений СД 1 типа. Вариабельность показателей контроля гликемии усиливает патогенетические механизмы развития ДР, включающие накопление внеклеточного глутамата, развитие окислительного стресса, активацию нейронального апоптоза, развитие дисфункции глиальных клеток, приводящее к нарушению гематоретинального барьера с повреждением нейрососудистого аппарата сетчатки, поражением ретинальных капилляров и развитию ишемии сетчатки [105, 106]. Данные литературы свидетельствуют о высокой чувствительности ультразвуковых доплерографических показателей сосудов орбиты к сосудистым и нейросенсорным изменениям сетчатки [41, 43].

Анализ изменения показателей контроля гликемии и ретробульбарного кровотока при разной длительности СД 1 типа зарегистрировал их изменение в первые 5 лет заболевания, с наибольшей выраженностью изменений при длительности более 10 лет, что свидетельствует о высокой чувствительности сосудов к вариабельности гликемии и отрицательном влиянии длительности СД 1.

Оценка корреляционной взаимозависимости показателей контроля гликемии и интегральной УЗ-шкалы установила устойчивые зависимости средней силы (коэффициент корреляции 0,3–0,4), что соответствует выраженному влиянию вариабельности гликемии на ретробульбарный кровоток в виде более высоких показателей процента гликемических событий выше и ниже целевого диапазона (ВВД, ВНД) и более низких показателей процента гликемических событий в пределах целевого диапазона (показатель ВЦД) у пациентов с более высокими значениями интегральной УЗ-шкалы («Сниженный кровоток»), что соответствует повышению риска развития ишемии сетчатки при эпизодах гипер- и гипогликемии.

Обращают внимание более благоприятные значения показателей гликемического контроля у пациентов группы 2 («Неизмененный кровоток») при разной длительности СД 1 типа, что свидетельствует о высокой значимости контроля гликемии в профилактике развития сосудистых осложнений, включая диабетическую ретинопатию (таблица 14).

Результаты исследования позволяют сделать заключение о влиянии контроля вариабельности гликемии на гемодинамические параметры ретробульбарного кровотока у пациентов с СД 1 типа в молодом возрасте. Эпизоды гипер- и гипогликемии оказывают отрицательное влияние на кровоток ретробульбарных сосудов в детском и подростковом возрасте, повышая риски развития ДР. Контроль гликемии имеет первостепенное значение в профилактике развития ДР в разные сроки длительности СД 1 типа.

Одной из важных анатомических структур орбиты является зрительный нерв (ЗН), изменения его структуры неразрывно связаны со зрением. Для установления особенностей ультразвуковых параметров ЗН у детей и подростков с СД 1 типа был проведен сравнительный анализ характеристик ЗН у пациентов СД 1 типа и контрольной группы.

Анализ толщины ЗН в контрольной группе здоровых детей соответствовал данным литературы и приведенным пороговым значениям толщины зрительных нервов с захватом оболочек (ТОЗН) в детском и подростковом возрасте, равным 4,4–4,5 мм (таблица 16) [107–109].

Выявленное значимое увеличение толщины зрительных нервов с захватом оболочек у пациентов с СД 1 типа в возрасте 13–17 лет и отсутствие утолщения зрительных нервов без захвата оболочек (ТБОЗН) соответствует, согласно библиографическим источникам, структурным изменениям оболочек ЗН, включая процесс повышения субарахноидального давления (таблица 16) [107, 110].

Оценка влияния длительности СД 1 не выявила прямолинейных статистически значимых различий по показателям толщины зрительных нервов (ТОЗН, ТБОЗН) в разные сроки заболевания (см. таблицу 17). Однако анализ взаимозависимости ультразвуковых параметров ЗН и показателей липидного

обмена с учетом длительности СД 1 определил наличие обратно пропорциональной взаимозависимости уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности с ТБОЗН именно при длительности СД более 10 лет, что позволило сделать вывод о наличии опосредованного влияния длительности СД 1 и показателей липидного обмена на структуру ЗН (см. таблицу 18). Ультразвуковой метод позволяет характеризовать состояние ЗН, оценивать структуру и состояние их оболочек у детей и подростков с СД 1 типа.

Данные библиографических источников, а также результаты собственных исследований свидетельствуют о развитии ишемии сетчатки, сосудистой оболочки и части диска зрительного нерва у детей и подростков с СД 1 типа [38, 41, 43, 97]. Отсутствие в нашем исследовании на глазном дне при офтальмоскопии признаков диабетической ретинопатии, включающих кровоизлияния в сетчатку, экссудаты, микроаневризмы, гемофтальм, отслойку сетчатки, позволяет сделать предположения о более ранних изменениях кровотока ретробульбарных сосудов чем ретинальных, что согласуется с мнением ряда ученых [32, 33, 35, 111].

Гемодинамике ретробульбарных сосудов у пациентов с СД 1 типа свойственна вариабельность от длительности заболевания, гипергликемии, дислипидемии, вариабельности гликемии [111]. Комплексная оценка гемодинамики ретробульбарного кровотока и состояния зрительного нерва с использованием разработанной в данном исследовании интегральной ультразвуковой шкалы создает предпосылки выявления ранних признаков ишемии ретинальных сосудов на глазном дне. Представленная в проведенном исследовании ультразвуковая интегральная шкала может быть использована для персонализированного подхода к оценке сосудистых изменений глаза и орбиты в клинической практике врача УЗД, эндокринолога, офтальмолога (таблица 19). Преимуществом данного подхода в динамическом наблюдении изменений ретробульбарного кровотока является безопасность, неинвазивность, безболезненность и доступность использования у детей и подростков.

Таким образом, результаты проведенного исследования ультразвуковой гемодинамики ретробульбарного кровотока у детей и подростков с СД 1 типа

позволяют сделать следующее заключение. Увеличение длительности СД 1, повышение уровня триглицеридов, гликозилированного гемоглобина, ухудшение контроля гликемии (повышение ВВД, снижение ВЦД) – все это сопровождается снижением скорости кровотока по центральным артериям сетчатки, повышением периферического сопротивления по глазным артериям, характеризуется неспецифическими ретинальными изменениями на глазном дне при офтальмоскопии и утолщением внутреннего слоя сетчатки при оптической когерентной томографии. Установленные в исследовании изменения соответствуют патофизиологическому механизму сосудистых нарушений, включающих развитие эндотелиальной дисфункции с повреждением капилляров, утолщением базальной мембраны, увеличением липкости эритроцитов, повышением рисков микроокклюзий ретинальных сосудов и развитием ишемии сетчатки в ответ на хроническую гипергликемию.

Для определения ультразвуковых характеристик периферических нервов с использованием серошкального изображения, режимов васкуляризации, эластографии сдвиговой волны был проведен анализ у детей и подростков с СД 1 типа в сравнении с контрольной группой здоровых.

Исследование периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа в серошкальном режиме не выявило специфичных изменений структуры, а также паттернов, позволяющих в клинической практике отчетливо дифференцировать нервы пациентов с СД 1 типа от нервов пациентов без СД 1 типа. Результаты наших исследований соответствуют широко распространенному мнению о низкой специфичности визуальной картины в В-режиме. М.Г. Данилова и соавторы в своих работах выделяют отдельные признаки, характерные для СД, такие как повышение эхогенности нервов, снижение дифференцировки на фасцикулы, но считают необходимым дальнейшее изучение возможных изменений [112, 113]. Разрозненность мнений свидетельствует о неоднозначности и сложности ультразвуковой оценки периферических нервов у пациентов с СД в стандартном серошкальном режиме и потребности поиска дополнительных инструментов ультразвуковой оценки структуры нервов.

Анализ ультразвуковых характеристик периферических нервов, включающих размеры (ППС), упругоэластические свойства (жесткость) у детей и подростков с СД 1 типа и контрольной группы определил различия в возрастных периодах «7–12 лет» и «13–17 лет» (см. таблицу 21). Данные отличия соответствуют физиологическим закономерностям, сопровождающим процесс роста, что позволяет сделать вывод о необходимости учитывать возраст ребенка и подростка при интерпретации результатов УЗИ.

Преобладание количества УЗ-показателей с изменениями в группе СД 1 типа «13–17 лет» в сравнении с группой «7–12 лет» соответствует более длительному сроку СД 1 типа и, соответственно, более длительному влиянию хронической гипергликемии на периферические нервы (см. таблицу 21).

Площадь поперечного сечения является основным показателем, характеризующим размеры периферических нервов. Увеличение показателя напрямую связано с патогенетическим механизмом изменений структуры нерва. Считается, что увеличение размеров нервов развивается при демиелинизированном и смешанном характере поражения нерва, а аксональная форма поражения нервов не сопровождается нарушением структуры оболочек нервов и не приводит к увеличению его размеров [53].

Установленное увеличение размеров нервов в крупных стволах проксимальных сегментов нижних конечностей (седалищный, большеберцовый) у детей и подростков с СД 1 типа и отсутствие значимых изменений размеров в дистальных сегментах большеберцовых, малоберцовых, икроножных, срединных и локтевых нервов свидетельствует о вторичном механизме поражения увеличенных нервов (см. таблицу 21). Полученный в нашем исследовании результат позволяет сделать предположение о преобладании аксонального и смешанного типа поражения периферических нервов у пациентов с СД 1 типа в молодом возрасте. Данные литературы в большей степени свидетельствуют об увеличении размеров периферических нервов при СД [111]. Авторы [53, 66, 68, 77–79] установили увеличение ППС при ДПН и высказывают мнение о возможности использовать оценку размера нервов для скрининга субклинической ДПН.

Narayan S. и соавторы [66] выявили повышение ППС только при демиелинизирующем и смешанном характере поражения нервов, а при аксональной форме увеличение ППС зарегистрировано не было. Они сделали выводы о более ранних морфологических изменениях нервов по данным УЗИ, чем регистрируемые изменения проводимости по данным электродиагностических исследований.

Упругоэластические свойства (жесткость) периферических нервов, измеряемые ультразвуковой эластографией сдвиговой волны, меняются при патологических процессах, включающих воспаление, фиброзную дегенерацию, повышение давления [112, 114–118]. Зарегистрированное нами значимое увеличение жесткости большеберцового нерва (возраст 7–12 лет), а также большеберцового и малоберцового нервов (возраст 13–17 лет) в группе СД 1 типа при сравнении с контрольной группой и устойчивая тенденция повышения жесткости практически всех нервов в группе СД 1 типа свидетельствуют о наличии изменений упругоэластических свойств периферических нервов у пациентов СД 1 (см. таблицу 21). Зарегистрированные изменения согласуются с результатами большинства ученых, проводящих оценку упругоэластических свойств периферических нервов. Авторы [53, 59, 66–68, 76, 77, 79] установили повышение упругоэластических свойств периферических нервов у пациентов с СД. Они связывают выявленные изменения с развитием отека нервов, процессами демиелинизации оболочек и дегенерацией аксонов. Zakrzewski J. и соавторы [80] проанализировали 14 исследований периферических нервов при СД и считают, что повышение упругоэластических свойств происходит за счет повышения внутринервного давления в ответ на ишемию и развитие отека нервов. Aslan M. и соавторы [81] выявили повышение жесткости срединных и большеберцовых нервов с уменьшением размеров у подростков с СД 1 типа без ДПН и предполагают развитие аксонального поражения.

Для определения влияния клинико-метаболических аспектов, факторов риска на ультразвуковые характеристики периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа был выполнен сравнительный анализ ультразвуковых

характеристик периферических нервов с результатами неврологических осмотров, было изучено влияние лабораторных показателей, длительности СД 1 типа на изучаемые характеристики нервов.

Анализ влияния длительности СД 1 типа на размеры нервов, выявленное отсутствие значимых различий, но наличие тенденции к увеличению размеров нервов нижних конечностей с увеличением длительности СД 1 типа, особенно при сравнении с контрольной группой, отражает сложный механизм патологических изменений нервов. Обращает внимание волнообразная траектория изменений размеров нервов с увеличением значений ППС при длительности СД 5–10 лет и дальнейшее уменьшение размеров при длительности СД более 10 лет, данные изменения могут соответствовать уменьшению количества волокон в структуре нерва (см. таблицу 22). Отсутствие восходящей траектории роста ППС с увеличением длительности СД в исследуемых возрастных периодах, а также отсутствие увеличения размеров нервов в дистальных сегментах, большеберцовых нервов на уровне лодыжки, икроножных нервов, малоберцовых нервов подтверждают предположение о преобладании аксональной формы поражения нервов, без демиелинизации оболочек. Данные результаты соответствуют мнению о первичном развитии дистальной сенсорной дегенерации нервных волокон с потерей аксонов и эндоневральной микроангиопатией, вызванной нарушением кровоснабжения аксонов, с последующим поражением всех участков периферических нервов, включая миелинизированные и немиелинизированные нервные аксоны, перикарион, нервные сосуды и глиальные клетки [55, 56]. Повышение частоты выявления увеличенных нервов в группе 3 (длительность СД более 10 лет) соответствует литературным данным о прогностически неблагоприятном влиянии длительности СД на развитие ДПН (см. таблицу 23) [56, 76].

Выявленная тенденция увеличения жесткости седалищных, большеберцовых и малоберцовых нервов (возраст 7–12 лет) и большеберцовых нервов (возраст 13–17 лет) с увеличением длительности СД 1 типа свидетельствует о прогрессировании структурных изменений нервов при хронической

гипергликемии (см. таблицу 23). Повышение жесткости нервов у пациентов с СД 1 типа в сравнении контрольной группой в разные сроки заболевания, начиная с самых ранних длительностью до 5 лет, свидетельствует о высокой чувствительности метода эластографии к первичным изменениям структуры нервов, а также о ранних изменениях нервов в ответ на гипергликемию, с их прогрессированием по мере увеличения длительности СД (см. таблицу 22).

Наличие слабо выраженных изменений размеров (ППС) и более выраженных изменений упругоэластических свойств нервов при увеличении длительности СД 1 типа позволяет сделать вывод о необходимости комплексной ультразвуковой оценки периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа при анализе динамических изменений.

Лабораторные показатели у детей и подростков с СД 1 типа в группах с увеличенными и нормальными размерами периферических нервов продемонстрировали следующие изменения. Статистически значимое преобладание уровня креатинина у пациентов с увеличенными размерами периферических нервов, может свидетельствовать о едином патогенетическом механизме изменений сосудов малого диаметра, а именно развитии эндотелиальной дисфункции при развитии диабетической полинейропатии и нефропатии [99]. Отсутствие изменений уровня гликированного гемоглобина, а также слабо выраженные изменения показателей липидного обмена, а именно незначительное повышение уровня холестерина, ЛПНП, ТГЦ и снижение уровня ХС-ЛПВП в группе с увеличенными периферическими нервами свидетельствуют о малом прямом влиянии гипергликемии и дислипидемии на изменения ультразвуковых размеров периферических нервов у данной категории пациентов.

Оценка неврологического статуса с определением тактильной, болевой, температурной, вибрационной чувствительности, анализ симптомов и жалоб выявили ДПН у 36% детей и подростков с СД 1 типа. Полученный результат соответствует общепринятым данным о длительном бессимптомном течении ДПН, что является основным неблагоприятным фактором в прогнозе отдаленных результатов лечения. Исследователи Walter – Höliner I [62] при неврологическом

осмотре детей с СД 1 типа с длительностью заболевания менее 5 лет зарегистрировали 13,2% пациентов с ДПН, а при длительности более 5 лет – 34,2%. Najas G., Kissova [19] при наблюдении за развитием ДПН у молодых пациентов в течение 10 лет определили увеличение распространения ДПН 6,5–16,1%. Rasmussen V.F. [4] в своей работе на основе метаанализа установил распространенность ДПН по данным нейрофизиологических тестов крупных и мелких волокон 12–62%. Данные литературы свидетельствуют о большом влиянии длительности СД на результаты неврологических осмотров с использованием функциональных тестов чувствительности. Группа с длительностью СД 1 типа менее 5 лет составила 50% от общего числа пациентов с СД, группа с длительностью 5–10 лет – 36%, группа с длительностью более 10 лет – 14%, полученные результаты чувствительности проведенных тестов соответствуют общепринятым данным. Определенный в исследовании диапазон от 12% до 22% симметричных нарушений температурной, тактильной и вибрационной чувствительности свидетельствует о клинических изменениях как толстых, так и коротких волокон при дистальной симметричной сенсорно-моторной ДПН.

Сравнительный анализ вариабельности ультразвуковых характеристик периферических нервов нижних конечностей в подгруппах с ДПН и без ДПН определил следующие закономерности. Отсутствие статистически значимых различий изменений размеров (ППС) исследуемых нервов в группе с ДПН и без ДПН, а также полное отсутствие разницы размеров мелких нервов (икроножных, малоберцовых) и небольшое увеличение размеров крупных нервов (седалищных, большеберцовых) в группе с ДПН, свидетельствуют об отсутствии процессов демиелинизации и преобладании аксональных нарушений. Важная закономерность определяется при оценке упругоэластических свойств (жесткости) периферических нервов, в группе с ДПН независимо от возраста выявлены более высокие показатели. Устойчивая тенденция повышения ультразвуковой жесткости свидетельствует о структурных нарушениях периферических нервов на всем протяжении. Природу данных нарушений ученые наиболее часто связывают с воспалительными изменениями, с развитием ишемии, с опосредованным

повышением внутриневрального давления. Wang C., Wang H., Zhou Y. при анализе изменений жесткости большеберцового нерва у пациентов с СД 2 типа выявили увеличение жесткости в группе пациентов с ДПН и связывают данные изменения с гипергликемией, отеком нерва, демиелинизацией и дегенерацией аксонов [67].

Ученые J. Zakrzewski, K. Zakrzewska, K. Pluta при анализе 14 исследований с использованием ультразвуковой эластографии в оценке изменений периферических нервов при СД пришли к выводу о наличии взаимосвязи нарушения кровоснабжения с развитием ишемии, повышением внутриневрального давления с развитием отека нерва с повышением ультразвуковой жесткости периферических нервов, развивающимся при ДПН. Авторы уверены в необходимости совмещения стандартного УЗИ с методом эластографии в диагностике изменений периферических нервов при ДПН у пациентов с СД [80].

Исследователи Aslan M, Aslan A, Emeksiz HC констатируют более высокую жесткость периферических нервов у пациентов с СД 1 типа без ДПН [81].

Зарегистрированные корреляционные взаимозависимости тактильной, температурной, вибрационной чувствительности с ультразвуковыми параметрами периферических нервов (размер (ППС), жесткость) свидетельствуют о тесной связи ультразвуковых показателей с структурными изменениями тонких и толстых волокон у пациентов с СД 1 типа.

Оценка изменений периферических нервов в динамике безопасным и безболезненным методом является актуальной задачей. Дополнительной важной задачей для детского и подросткового возраста является выявление ранних доклинических изменений нервов. Зарегистрированное в исследовании повышение жесткости нервов у детей и подростков с СД 1 типа при увеличении размеров нервов (ППС) свидетельствует о сочетании дегенеративных изменений аксонов с повышением внутриневрального давления, отеком, развитием ишемии в ответ на хроническую гипергликемию (см. таблицу 27). Наши результаты согласуются с литературными данными [55, 59, 67, 78, 80, 81, 98]. Установленные взаимозависимости между возрастом, ростом, весом, размерами нервов (ППС) и ультразвуковым показателем жесткость периферических нервов свидетельствует о

необходимости учитывать возрастные и антропометрические данные при интерпретации ультразвуковых показателей периферических нервов (см. таблицу 28).

Разработанный в проведенном исследовании коэффициент «Ультразвуковой оценки периферического нерва» (УПН) позволяет проводить ультразвуковую оценку седалищных и большеберцовых нервов у пациентов с СД 1, учитывая размеры (ППС) и жесткость нервов. Использование данного коэффициента расширило и упростило ультразвуковую оценку изменений периферических нервов при СД 1. Зарегистрированное повышение показателя УПН у детей с СД 1 типа при сравнении с контрольной группой явилось прямым следствием повышения жесткости исследуемых нервов, отражающих каскад изменений структуры нервов в ответ на гипергликемию (см. таблицу 30). Установленное в исследовании отсутствие влияния возраста на показатель УПН открывает перспективу к его использованию в клинической практике при мониторинге изменений периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа (см. таблицу 29).

Коэффициент УПН можно использовать в качестве безопасного, неинвазивного, безболезненного инструмента персонализированного скрининга и мониторинга изменений периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа.

Анализ изменений коэффициента УПН при динамическом наблюдении в течение 12 месяцев подтвердил работоспособность предложенного нами способа мониторинга изменений периферических нервов при СД 1 типа у детей и подростков без учета влияния возраста. Детализация причин изменения коэффициента УПН представлена в таблице 30. Выявленное увеличение коэффициента за счет уменьшения размеров в течение 12 месяцев под влиянием хронической гипергликемии соответствует установленной нами волнообразной траектории изменений размеров периферических нервов при увеличении длительности СД (таблица 30). Сохранение высокой жесткости исследуемых нервов в сочетании с уменьшением размеров является неблагоприятным

признаком, свидетельствующим о дегенеративных изменениях в структуре нервов и возможной потере волокон.

Выполненная следующим этапом морфологическая верификация изменений структуры седалищных нервов методом МРТ установила связь жесткости с изменением МР-перфузии нервов у подростков с СД 1 типа. Группа пациентов с высокой МР-перфузией седалищного нерва имела значимое повышение жесткости, при этом размер нервов по данным УЗИ и МР-трактографии не увеличивался. Корреляционная взаимосвязь также показала наличие прямо пропорциональной зависимости ультразвуковой жесткости, коэффициента УПН седалищного, большеберцового и малоберцового нервов с показателем МР-перфузии.

Полученный результат позволяет предположить тесную патогенетическую связь процессов васкуляризации с уровнем внутриневрального давления (см. таблицы 32, 33). Учитывая отсутствие при ультразвуковой доплерографии (ЦДК, PW) и недоплеровской васкуляризации (SMI) зарегистрированного кровотока в периферических нервах нижних конечностей у пациентов с СД 1 типа в молодом возрасте, даже в виде единичных локусов, и отчетливого усиления перфузии нервов при МРТ, можно предположить наличие изменений васкуляризации на уровне микроциркуляции нервов. Описанные изменения связаны сложным патогенетическим механизмом изменения периферических нервов в ответ на хроническую гипергликемию, включающую развитие ишемии, вероятную активацию сосудистого рефлюкса с последующей гиперперфузией и изменением внутриневрального давления периферических нервов. Mooshage C.M., Schimpfle L., Kender Z. в своем исследовании о связи функций мелких волокон с микрососудистой МР-перфузией периферических нервов у больных сахарным диабетом 2 типа высказывают мнение о тесной связи перфузии нервов с нарушением гемато-нервного барьера, с развитием функциональных нарушений, от их усиления до полной потери. Исследователи обращают внимание на разные состояния МР-перфузии седалищного нерва (снижение, повышение) при разных клинических проявлениях, что может характеризовать разные стадии ДПН [94].

Полученные результаты сопоставления магнитно-резонансной и ультразвуковой картины периферических нервов при СД 1 типа доказывают возможность использования мультимодального подхода в оценке внутриневрального давления, перфузии седалищного нерва у подростков с СД 1 типа. А также возможную аппроксимацию оценки МР-перфузии седалищных нервов более доступным ультразвуковым методом для динамического наблюдения детей и подростков с СД 1 типа.

Результаты исследования ультразвуковых характеристик периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа позволяют сделать следующее заключение. Увеличение длительности влияния гипергликемии сопровождается увеличением крупных периферических нервов (седалищных, большеберцовых), повышением ультразвуковой жесткости периферических нервов с раннего периода заболевания и характеризуется нарушением тактильной, болевой, температурной, вибрационной чувствительности, а также уменьшением количества волокон (DTI) и усилением перфузии седалищных нервов (ASL) по данным МРТ. Полученные в исследовании результаты соответствуют сложному патофизиологическому механизму ДПН с преобладанием аксональной и смешанной форм поражения, с развитием ишемии, воспалительных изменений, повышением внутриневрального давления в ответ на гипергликемию.

Принимая во внимание отсутствие ультразвуковых изменений размеров и упругоэластических свойств дистальных участков периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа, а также опираясь на особенности патогенеза при ДПН у пациентов с СД 1 типа, которые включают первичное изменение дистальных сегментов периферических нервов, в большей степени нижних конечностей с преобладанием аксональной и смешанной формы поражения. Для оценки структуры дистальных сегментов периферических нервов при СД 1 был выбран метод радиомиксного анализа нативных ультразвуковых изображений нервов.

Радиомиксный анализ ультразвуковых изображений периферических нервов открывает возможность характеризовать морфологическую структуру изменений самых мелких нервов в виде набора текстурных показателей [82–84, 123, 124]. Для

определения оптимальной локализации нерва, с наибольшими изменениями текстуры, был проведен анализ четырех локализаций периферических нервов (M1, M2, T и T1) у пациентов с СД 1 типа и контрольной группы. Выделенные в ходе анализа семь наиболее значимых радиомиксных показателей позволили идентифицировать изменения текстуры периферических нервов при СД 1 типа.

Рассмотрим некоторые отобранные в результате исследования радиомиксные показатели. M1. Coarseness (грубость) является мерой средней разницы между центральным вокселем и его окрестностью и показателем пространственной скорости изменения. Более высокое значение у контрольной группы указывало на более низкую скорость пространственного изменения и локально более неоднородную текстуру. Maximum3DDiameter – очевидно, этот РП определяет максимальный диаметр сегментированной области интереса. Предполагается, что геометрические размеры области интереса на изображении могут иметь межиндивидуальные различия, а также могут зависеть от метода сегментации изображения. Поэтому показатели формы на данном этапе не рассматривали как значимые. M2. Inverse Variance (обратная дисперсия) описывает функцию вероятности второго порядка области изображения, а именно представляет собой обратную дисперсию количества раз, когда комбинация двух уровней серого появляется в двух пикселях изображения на определенном расстоянии и в определенном направлении. T. Size-Zone Non-Uniformity Normalized (неравномерность размеров зон) измеряет изменчивость объемов зон размера уровней серого по всему изображению, при этом более низкое значение указывает на большую однородность объемов зон размера уровня серого на изображении. Зона уровня серого определяется как количество связанных вокселей, которые имеют одинаковую интенсивность уровня серого. В группе СД 1 типа этот РП имел более низкое значение, что говорит о большей однородности зон одинаковой интенсивности. RunEntropy (энтропия пробега) измеряет неопределенность/случайность в распределении длин серий и уровней серого. T1. SmallAreaEmphasis (акцент на малых площадях) — это мера распределения зон малого размера. Большее значение в группе СД указывает на большее количество зон меньшего

размера и более тонкую текстуру. 90Percentile указывает на значение 90 квантиля распределения интенсивности в области интереса.

Таким образом, результат первого этапа радиомиксного анализа позволил сделать заключение, что наиболее выраженные текстурные изменения определены при локализации большеберцовых нервов на уровне лодыжки. УЗ-изображения периферических нервов в группе пациентов с СД 1 типа имели более тонкую структуру, большее количество зон небольшого размера, большую однородность в узорах текстуры и большую однородность текстуры в целом. Данные характеристики соответствуют признаку гомогенности УЗ-изображения.

Второй этап радиомиксного анализа на большем количестве данных выделил радиомиксные показатели, характеризующиеся у пациентов с СД 1 типа в большей степени увеличением количества коротких последовательностей пикселей на микроуровне у пациентов СД 1 типа (lbp-3D-k_glrml_ShortRunEmphasis); увеличением количества небольших темных зон в диагональных деталях изображения (wavelet-HHH_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis) и (wavelet-HHH_glszm_HighGrayLevelZoneEmphasis). Значимые изменения среднего уровня включали асимметрию распределения интенсивности изображений в сторону более темных значений и увеличение эксцесса от плоского до нормального; уменьшение разнообразия зон интенсивности различного размера (wavelet-LHL_glszm_ZoneEntropy); более грубую текстуру (wavelet-HHL_glrml_LongRunEmphasis) в вертикальных деталях; изменения в диагональных деталях – увеличение ярких зон (wavelet-LHH_glszm_HighGrayLevelZoneEmphasis). Часть радиомиксных показателей были отнесены к категории незначительных изменений ввиду малой величины относительного изменения и, как следствие, большой вероятности влияния шума на результат: wavelet-HLH_glrml_GrayLevelNonUniformityNormalized, wavelet-HHL_glcm_JointEntropy, wavelet-HHH_gldm_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis.

Перечисленные текстурные изменения большеберцовых нервов у пациентов с СД 1 на втором этапе соответствуют следующим ультразвуковым характеристикам: повышению гомогенности и однородности текстуры

ультразвуковых изображений нервов в поперечных срезах со снижением дифференцировки на фасцикулы и уменьшением их размеров. Данные изменения, более вероятно, вызваны повышением эхогенности эндонервия и эпинеерия в сочетании с уменьшением размеров отдельных фасцикулов с возможной утратой отдельных волокон.

Принимая во внимание идентичность ультразвукового изображения с гистологическим строением периферических нервов, зоны небольшого размера могут соответствовать отдельным фасцикулам с аксонами [78, 79]. Зарегистрированное при радиомиксном анализе уменьшение размеров зон фасцикулов в нервах, вместе с однородностью узоров текстуры и гомогенностью всего УЗ-изображения нерва у пациентов с СД 1 типа в сравнении с здоровыми, а также наиболее выраженные изменения в сегментах Т1 (большеберцовый нерв на уровне лодыжки) и М2 (срединный нерв на предплечье) соответствуют литературным данным о преобладании аксонального типа поражения в патогенезе ДПН с первичными изменениями дистальных аксонов. Ученые считают, что нарушение кровоснабжения длинных аксонов приводит к развитию дистальной сенсорной дегенерации нервных волокон с утратой аксонов, развитием эндоневральной микроангиопатии [55, 56]. Учитывая детский и подростковый возраст исследуемых пациентов с СД 1 типа и наличие текстурных изменений периферических нервов по данным радиомиксного анализа в сравнении с группой здоровых, можно сделать вывод о значимом влиянии хронической гипергликемии на исследуемые нервы, которые сопровождаются ранними морфологическими изменениями.

Добавление на втором этапе в модели классификаторы ультразвуковых показателей «жесткость» и коэффициента УПН с целью усиления метрик классификации свидетельствует о технических сложностях радиомиксного анализа ультразвуковых изображений, связанных в первую очередь с эффектом анизотропии, который неразрывно сопровождает процесс ультразвуковой визуализации периферических нервов. Повышение метрик классификации изменений нервов при СД 1 типа за счет включения УЗ-показателей дополнительно

подтверждает патогенетический механизм воспалительных изменений периферических нервов при СД 1 типа с увеличением внутриневрального давления и реактивным повышением жесткости нервов, которые регистрируются данными показателями. Сопоставимость метрик классификаторов с использованием показателя «жесткость» и коэффициента УПН дополнительно подтверждают эффективность коэффициента УПН в оценке структурных изменений периферических нервов у детей и подростков при СД 1 типа.

Обнаруженные различия в ультразвуковой текстуре периферической нервной ткани у детей и подростков с СД 1 типа по сравнению с контрольной группой могут быть использованы в комплексных радиомиксных моделях для неинвазивного скрининга ДПН, мониторинга динамических изменений периферических нервов у детей и подростков с СД 1 типа.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сформировать методологию ультразвукового скрининга и персонализированного мониторинга диабетической ретинопатии и нейропатии для оптимизации диагностического алгоритма у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Разработанная интегральная ультразвуковая шкала оценки риска развития ишемии сетчатки реализует персонализированный подход мониторинга диабетической ретинопатии за счет комплексного анализа гемодинамических изменений ретробульбарного кровотока. Использование разработанного коэффициента «Ультразвуковой оценки периферического нерва» и радиомиксных моделей позволяет проводить двухкомпонентный скрининг и персонализированный мониторинг изменений периферических нервов у детей и подростков при СД 1 типа.

ВЫВОДЫ

1. Определены закономерности изменений ретробульбарного кровотока, которые характеризуются снижением скорости кровотока по центральным артериям сетчатки менее 10,3 см/сек, повышением периферического сопротивления глазных артерий более 0,80 у детей и подростков в ответ на увеличение длительности сахарного диабета 1 типа, гипергликемию, снижение времени в целевом диапазоне глюкозы.

2. Разработана методика ультразвуковых исследований периферических нервов с применением эластографии сдвиговой волны, с вычислением коэффициента «Ультразвуковой оценки периферического нерва» седалищного и большеберцового нервов для анализа динамических изменений периферических нервов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в детском и подростковом возрасте.

3. Ультразвуковые изменения периферических нервов у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа более 1 года характеризуются увеличением размеров, повышением упругоэластических свойств седалищных и большеберцовых нервов.

4. Обоснована интегральная ультразвуковая шкала оценки риска развития ишемии сетчатки у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа для скрининга и персонализированного мониторинга диабетической ретинопатии. Пороговое значение интегральной шкалы равно 4, превышение его соответствует признаку развития ишемии сетчатки.

5. Предложена система скрининга и персонализированного мониторинга диабетической нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа с использованием коэффициента «Ультразвуковой оценки периферического нерва». Признаком диабетической нейропатии является превышение значения коэффициента «Ультразвуковой оценки периферического нерва» для седалищного нерва более 0,75, для большеберцового нерва более 0,67.

6. Радиомиксный анализ ультразвуковых изображений большеберцовых нервов может быть использован в диагностике диабетической нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

7. Оптимизирован процесс ранней диагностики диабетической ретинопатии и нейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа за счет включения в диагностический алгоритм ультразвукового исследования ретробульбарных сосудов и периферических нервов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При стаже сахарного диабета более 1 года детям и подросткам для исключения диабетической ретинопатии рекомендовано проведение ультразвукового исследования ретробульбарного кровотока с использованием метода доплерографии согласно методике, включающей измерение линейной скорости кровотока и периферического сопротивления глазных артерий, центральных артерий и вен сетчатки, задних коротких цилиарных артерий, а также измерение толщины зрительных нервов с захватом оболочек. Измеренные параметры необходимо сопоставить с целевыми значениями с вычислением значения интегральной ультразвуковой шкалы. Значение интегральной ультразвуковой шкалы более 4 соответствует признаку развития ишемии сетчатки и является признаком диабетической ретинопатии, значение шкалы менее 4 характерно для клинически незначимых изменений сетчатки.

2. Всем детям и подросткам с сахарным диабетом 1 типа при длительности заболевания более 1 года для исключения диабетической нейропатии рекомендовано проведение ультразвукового исследования периферических нервов, включающего: измерение площади поперечного сечения седалищного и большеберцового нервов на бедре; измерение упругоэластических свойств нервов методом эластографии сдвиговой волны с вычислением коэффициентов «Ультразвуковой оценки периферических нервов» седалищного и большеберцового нервов на бедре. Увеличение коэффициентов «Ультразвуковой оценки периферического нерва» седалищного нерва более 0,75, большеберцового нерва более 0,67 свидетельствует о диабетической нейропатии.

3. Текстурные изменения большеберцовых нервов на лодыжке при радиомиксном анализе ультразвуковых изображений, включающие увеличение гомогенности УЗ-изображений нервов, снижение дифференцировки на фасцикулы, уменьшение размеров фасцикулов, являются дополнительным признаком диабетической периферической нейропатии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВВ – вортикозная вена
- ВВД – время выше целевого диапазона
- ВГВ – верхняя глазная вена
- ВМД – возрастная макулодистрофия
- ВНД – время ниже целевого диапазона
- ВЦД – время нахождения в целевом диапазоне
- ВЧП – вибрационная чувствительность
- ГА – глазная артерия
- ДМО – диабетический макулярный отек
- ДН – диабетическая нефропатия
- ДПН – диабетическая периферическая нейропатия
- ДР – диабетическая ретинопатия
- ЗКЦА – задние короткие цилиарные артерии
- ЛСК – линейная скорость кровотока
- МР-перфузии – магнитно-резонансные перфузии
- НМГ – непрерывный мониторинг гликемии
- НПДР – непролиферативная диабетическая ретинопатия
- ОКТ – оптическая когерентная томография
- ПДР – пролиферативная диабетическая ретинопатия
- ППС – площадь поперечного сечения
- РП – радиомиксный показатель
- СД – сахарный диабет
- ТБОЗН – толщина зрительного нерва без захвата оболочек
- ТкЧП – тактильная чувствительность
- ТОЗН – толщина зрительного нерва с захватом оболочек
- ТЧП – температурная чувствительность
- УЗИ – ультразвуковые исследования
- УПН – ультразвуковая оценка
- УПН – ультразвуковой показатель оценки периферического нерва

ФАГ – флуоресцентная ангиография

ФМГ – флэш-мониторинг гликемии

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЦАС – центральная артерия сетчатки

ЦВС – центральная вена сетчатки

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЭНМГ – электронейромиография

Area thickness1 – толщина слоя нервных волокон сетчатки (CHVC)

ASL – перфузия при магнитно-резонансной томографии

AUC – площадь под ROC-кривой

Central sector1 – центральный сектор

D – справа

DTI – количество волокон при магнитно-резонансной томографии

GCL – слой ганглиозных клеток сетчатки

HbA1c – гликированный гемоглобин

Inferior/ Inf. – нижний сектор

inner1/in. – внутреннее кольцо (парацентральное) диаметром 3 мм

IPL – внутренний плексиформный слой

Nasal/ Nas. – носовой сектор

NFL – слой нервных волокон

outer1/ out. – наружное кольцо (периферическое) диаметром 6 мм

PW – импульсно-волновой доплер

RI – периферическое сопротивление

S – слева

Se – чувствительность

SMI / B-Flow – режимы недоплеровской микрососудистой васкуляризации

SP – специфичность

Superior/Sup. – верхний сектор

Temporal/ Temp. – височный сектор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. Т. 24, № 3. – С. 204–221. – URL: <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
2. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104–123. – URL: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
3. Нероев, В. В. Распространенность диабетической ретинопатии в Российской Федерации, по данным федеральной статистики / В. В. Нероев, О. В. Зайцева, Л. А. Михайлова // Российский офтальмологический журнал. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 7–11. – URL: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-7-11>.
4. Large fibre, small fibre and autonomic neuropathy in adolescents with type 1 diabetes: A systematic review / V. F. Rasmussen, T. S. Jensen, H. Tankisi [et al.] // Journal of Diabetes and its Complications. – 2021. – Vol. 35, no. 11, Article 108027. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108027>.
5. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы / Д. Н. Лаптев, О. Б. Безлепкина, Е. Л. Шешко [et al.] // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70, № 5. – С. 76–83. – doi: <https://doi.org/10.14341/probl13515>.
6. IDF Diabetes Atlas. – 10th ed. – 2025. – URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>.
7. Динамика эпидемиологических показателей сахарного диабета в Российской Федерации за период 2017–2021 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сборник тезисов IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и

ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 05–08 сентября 2022 года. – М., 2022.

8. Демидова, Т. Ю. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение / Т. Ю. Демидова, А. А. Кожевников // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 95–105. – doi: <https://doi.org/10.14341/DM10273>.

9. Скрининг на диабетическую ретинопатию: Повышение эффективности, максимальное увеличение пользы и минимизация вреда. Краткое руководство. – Копенгаген : Европейское региональное бюро ВОЗ, 2021. – Лицензия: CCBY-NC-SA3.0IGO.

10. Delhiwala, K. Commentary: Diabetic retinopathy and its correlation with other diabetic complications / K. Delhiwala, B. Khamar // Indian J Ophthalmol. – 2021, Nov. – Vol. 69, no. 11. – P. 3368–3369.

11. Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era / H. Fu, S. Liu, S. I. Bastacky [et al.] // Molecular Metabolism. – 2019. – Vol. 30. – Pp. 250–263.

12. Discordance in risk factors for the progression of diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus / Ki-Ho Song, Jee-Sun Jeong, Mee Kyong Kim // J Diabetes Investig. – 2019. – Vol. 10. – P. 745–752.

13. The Association Between HbA1c and Other Biomarkers With the Prevalence and Severity of Diabetic Retinopathy / N. M. Almutairi, S. Alahmadi, M. Alharbi [et al.] // Cureus. – 2021, Jan 6. – Vol. 13, no. 1. – P. e12520. – doi: 10.7759/cureus.12520. PMID: 33564524; PMCID: PMC7863112.

14. A 20-year prospective follow-up study to evaluate the development of retinopathy and nephropathy after the onset of type 1 diabetes mellitus: Contribution of glycemic control and metabolic memory / L. L. Bolotskaya, E. G. Bessmertnaya, M. V. Shestakova [et al.] // Ter Arkh. – 2017. – Vol. 89, no. 10. – P. 17–21. – Russian. doi: 10.17116/terarkh2017891017-21. PMID: 29171465.

15. Cole, J. B. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications / J. B. Cole, J. C. Florez // Nat Rev Nephrol. – 2020, Jul. – Vol. 16, no. 7. – P. 377–390. –

doi: 10.1038/s41581-020-0278-5. Epub 2020 May 12. PMID: 32398868; PMCID: PMC9639302.

16. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes / W. Crasto, V. Patel, M.J. Davies [et al.] // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2021, Sep. – Vol. 50, no. 3. – P. 431–455. – doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.005. PMID: 34399955.

17. Can orbital artery resistive indexes detect complications of diabetes in the prediabetic phase? / O. Sirkeci, E. Erkus Sirkeci, N. Ergün Süzer [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2023, Jul. – Vol. 135, no. 13–14. – P. 343–348. – doi: 10.1007/s00508-023-02212-5. Epub 2023 May 8. PMID: 37154918.

18. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review / I. Pearce, R. Simó, M. Lövestam-Adrian [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2018. – Vol. 21, no. 3. – P. 467–478. – doi: 10.1111/dom.13550.

19. Hajas, G. A 10-yr follow-up study for the detection of peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes / G. Hajas, V. Kissova, A. Tirpakova // *Pediatr Diabetes.* – 2016, Dec. – Vol. 17, no. 8. – P. 632–641. – doi: 10.1111/pedi.12382. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27028140.

20. Цифровая диабетология / В. В. Климонтов, В. Б. Бериков, О. В. Сайк [и др.] ; под ред. проф. РАН В. В. Климонтова. – Новосибирск : ИПЦ НГУ, 2022. – 260 с.

21. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования / Ю. Г. Самойлова, М. А. Ротканк, Н. Г. Жукова [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2018. – Т. 64, № 5. С. 286–291. – doi: <https://doi.org/10.14341/probl9589>.

22. Индексы вариабельности гликемии как основа построения прогностической модели развития диабетических осложнений / М. В. Кошмелева, Ю. Г. Самойлова, С. В. Фомина [и др.] // *Молекулярная медицина.* – 2023. – Т. 21, no. 6. – С. 13–19. – <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-06-02>.

23. Mechanisms of macular edema / C. D. Haydinger, L. B. Ferreira, K. A. Williams [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2023, Mar. – Vol. 7, no. 10. –

P. 1128811. – doi: 10.3389/fmed.2023.1128811. PMID: 36960343; PMCID: PMC10027768.

24. Optical coherence tomography biomarkers in early and intermediate age-related macular degeneration: A clinical guide / L. Vidal-Oliver, E. Montolío-Marzo, R. Gallego-Pinazo [et al.] // *Clin Exp Ophthalmol.* – 2024, Mar. – Vol. 52, no. 2. – P. 207–219. – doi: 10.1111/ceo.14337. Epub 2024 Jan 12. PMID: 38214056.

25. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association / S. D. Solomon, E. Chew, E. J. Duh [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017, Mar. – Vol. 40, no. 3. – P. 412–418. – doi: 10.2337/dc16-2641.

26. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis / P. Song, J. Yu, K. Y. Chan [et al.] // *J Glob Health.* – 2018, Jun. – Vol. 8, no. 1. – P. 010803. – doi: 10.7189/jogh.08.010803.

27. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy / J. Perais, R. Agarwal, J. R. Evans [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2023, Feb 22. – Vol. 2, no. 2. – P. CD013775. – doi: 10.1002/14651858.CD013775.pub2.

28. Simó-Servat, O. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes / O. Simó-Servat, C. Hernández, R. Simó // *Ophthalmic Res.* – 2019. – Vol. 62, no. 4. – P. 211–217. – doi: 10.1159/000499541. Epub 2019 May 24. PMID: 31129667.

29. Associations between Macular OCT Angiography and Nonproliferative Diabetic Retinopathy in Young Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / N.C.B.B. Veiby, A. Simeunovic, M. Heier [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2020, Nov. – Vol. 9. – P. 1–12. – doi: 10.1155/2020/8849116. PMID: 33313325; PMCID: PMC7721511.

30. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: A major review / H. Nouri, S. H. Abtahi, M. Mazloumi [et al.] // *Surv Ophthalmol.* – 2024, Jul-Aug. – Vol. 69, no. 4. – P. 558–574. – doi: 10.1016/j.survophthal.2024.03.004. Epub 2024 Mar 22. PMID: 38521424.

31. Kara, O. Evaluation of microvascular changes in retinal zones and optic disc in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus / O. Kara, M. E. Can // *Graefes Arch*

Clin Exp Ophthalmol. – 2021, Feb. – Vol. 259, no. 2. – P. 323–334. – doi: 10.1007/s00417-020-04935-x. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32960323.

32. Brazilian Type 1 Diabetes Study Group. Comparison between binocular indirect ophthalmoscopy and digital retinography for diabetic retinopathy screening: the multicenter Brazilian Type 1 Diabetes Study / F. K. Malerbi, P. H. Morales, M. E. Farah [et al.] // Diabetol Metab Syndr. – 2015, Dec 21. – Vol. 7, no. 116. – doi: 10.1186/s13098-015-0110-8. PMID: 26697120; PMCID: PMC4687381.

33. Chaudhary, S. Proliferative diabetic retinopathy (PDR) / S. Chaudhary, J. Zaveri, N. Becker // Dis Mon. – 2021, May. – Vol. 67, no. 5. – P. 101140. – doi: 10.1016/j.disamonth.2021.101140. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33546872.

34. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy / K. Y. Lin, W. H. Hsih, Y. B. Lin [et al.] // J Diabetes Investig. – 2021, Aug. – Vol. 12, no. 8. – P. 1322–1325. – doi: 10.1111/jdi.13480. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33316144; PMCID: PMC8354492.

35. Optical coherence tomography angiography in type 1 diabetes mellitus. report 1: diabetic retinopathy / M. Barraso, A. Alé-Chilet, T. Hernández [et al.] // Trans Vis Sci Tech. – 2020. – Vol. 9, no. 10. – P. 34. – URL: <https://doi.org/10.1167/tvst.9.10.34>

36. Methods to measure blood flow and vascular reactivity in the retina / E. W. Böhm, N. Pfeiffer, F. M. Wagner [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2023, Jan. – Vol. 12, no. 9. – P. 1069449. – doi: 10.3389/fmed.2022.1069449. PMID: 36714119; PMCID: PMC9877427.

37. Modrzejewska, M. Guidelines for ultrasound examination in ophthalmology. Part III: Color Doppler ultrasonography / M. Modrzejewska // J Ultrason. – 2019. – Vol. 19, no. 77. – P. 128–136. – doi: 10.15557/JoU.2019.0019. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31355585; PMCID: PMC6750311.

38. Возможности цветового дуплексного сканирования в диагностике сосудистой патологии глаза / Т. Н. Киселева, М. С. Зайцев, К.А. Рамазанова [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2018. – Vol. 11, no. 3. – P. 84–94. – doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-84-94.

39. Color Doppler Imaging Analysis of Retrobulbar Blood Flow Velocities in Diabetic Patients Without or With Retinopathy: A Meta-analysis / N. Meng, J. Liu, Y. Zhang [et al.] // *J Ultrasound Med.* – 2014, Aug. – Vol. 33, no. 8. – P. 1381-9. – doi: 10.7863/ultra.33.8.1381. PMID: 25063403.

40. Pauk-Domańska, M. Color Doppler imaging of the retrobulbar vessels in diabetic retinopathy / M. Pauk-Domańska, D. Walasik-Szemplińska // *J Ultrason.* – 2014, Mar. – Vol. 14, no. 56. – P. 28–35. – doi: 10.15557/JoU.2014.0003. Epub 2014 Mar 30. PMID: 26675340; PMCID: PMC4579728.

41. Evaluation of retrobulbar circulation in type 2 diabetic patients using color Doppler imaging / K. Divya, V. Kanagaraju, B. Devanand [et al.] // *Indian J Ophthalmol.* – 2020, Jun. – Vol. 68, no. 6. – P. 1108–1114. – doi: 10.4103/ijo.IJO_1398_19. PMID: 32461442; PMCID: PMC7508083.

42. Evaluation of Hemodynamic Changes in Retrobulbar Blood Vessels Using Color Doppler Imaging in Diabetic Patients / G. Madhpuriya, S. Gokhale, A. Agrawal [et al.] // *Life (Basel).* – 2022, Apr 23. – Vol. 12, no. 5. – P. 629. – doi: 10.3390/life12050629. PMID: 35629297; PMCID: PMC9145998.

43. Early Ophthalmic Artery Blood Flow Parameter Changes in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / S. Ozates, B. E. Derinkuyu, U. Elgin [et al.] // *Beyoglu Eye J.* – 2020, Feb 14. – Vol. 5, no. 1. – P. 17–21. – doi: 10.14744/bej.2020.15238. PMID: 35098056; PMCID: PMC8784442.

44. Predictive value of color Doppler imaging in an evaluation of retrobulbar blood flow perturbation in young type-1 diabetic patients with regard to dyslipidemia / M. Modrzejewska, E. Pieńkowska-Machoy, W. Grzesiak [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2008, Oct. – Vol. 14, no. 10. – P. MT47-52. – PMID: 18830203.

45. Impaired microvascular properties in uncomplicated type 1 diabetes identified by Doppler ultrasound of the ocular circulation / C. J. Lockhart, A. Mc. Cann, C. A. Agnew [et al.] // *Diab Vasc Dis Res.* – 2011, Jul. – Vol. 8, no. 3. – P. 211-20. – doi: 10.1177/1479164111411324. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21653677.

46. Бабаева, Д. Б. Витреопапиллярный тракционный синдром у пациентов с диабетической ретинопатией: возможные причины / Д. Б. Бабаева, М. М. Шишкин // Практическая медицина. – 2017. – Т. 2. – С. 29–31.
47. Resistive index of central retinal artery is a bioimaging biomarker for severity of diabetic retinopathy / M. Khatri, S. Saxena, M. Kumar [et al.] // Int J Retina Vitreous. – 2019, Nov 12. – Vol. 5. – P. 38. – doi: 10.1186/s40942-019-0189-4. PMID: 31741747; PMCID: PMC6849231.
48. Doppler ultrasonography imaging of hemodynamic alteration of retrobulbar circulation in type 1 diabetic children and adolescents without retinopathy / G. Yilmaz Ovali, B. Ersoy, O. Tuncyurek [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2008, Feb. – Vol. 79, no. 2. – P. 243-8. – doi: 10.1016/j.diabres.2007.09.001. Epub 2007 Oct 22. PMID: 17950483.
49. Doppler ultrasound-based evaluation of hemodynamic changes in the ophthalmic artery and central retinal artery in patients with type 1 diabetes mellitus without retinopathy and with mild non-proliferative retinopathy / M. Pauk-Domańska, A. Wilczewska, D. Jaguś [et al.] // J Ultrason. – 2024, Mar 14. – Vol. 24, no. 96. – P. 20240009. – doi: 10.15557/jou.2024.0009. PMID: 38496786; PMCID: PMC10940271.
50. Диагностика диабетической полиневропатии в первичном звене здравоохранения / В. Н. Храмин, И. А. Строков, О. С. Давыдов [и др.] // Российский журнал боли. – 2021. – Т. 19, № 2. – P. 47–59. – URL: <https://doi.org/10.17116/pain20211902147>.
51. Flyvbjerg, A. Textbook of diabetes / A. Flyvbjerg ; ed. Richard I. G. Holt. – 6th ed. – 2024. – Hoboken, NJ: Wiley–Blackwell, 2024.
52. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association / R. Pop-Busui, A.J.M. Boulton, E. L. Feldman [et al.] // Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40, no. 1. – P. 136–154. – URL: <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
53. Retrospective study of the ultrasound characteristics of the tibial nerve in patients with type 2 diabetic peripheral neuropathy / K. Wang, D. Yu, T. Yao [et al.] //

Ann. Palliat. Med. – 2021, Aug. – Vol. 10, no. 8. – P. 8787–8796. – doi: 10.21037/apm-21-1573. PMID: 34488367.

54. Yagihashi, S. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? / S. Yagihashi, H. Mizukami, K. Sugimoto // J. Diabetes Investig. – 2011, Jan 24. – Vol. 2, no. 1. – P. 18-32. – doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x. PMID: 24843457. PMCID: PMC4008011.

55. Diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Diagnosis, pathogenesis, and associated genetic markers / D. Kallinikou, A. Soldatou, C. Tsentidis [et al.] // Diabetes Metab. Res Rev. – 2019, Oct. – Vol. 35, no. 7. – P. e3178. – doi: 10.1002/dmrr.3178. PMID: 31083769.

56. Sloan, G. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy / G. Sloan, D. Selvarajah, S. Tesfaye // Nat. Rev. Endocrinol. – 2021. – Vol. 17. – P. 400–420. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00496-z>.

57. Vascular endothelial growth factor levels in diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis / R. Ding, S. Zhu, X. Zhao [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023, May. – Vol. 12, no. 14. – P. 1169405. – doi: 10.3389/fendo.2023.1169405.

58. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – М., 2023. – Вып. 11. – doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>.

59. Correlation between markers of peripheral nerve function and structure in type 1 diabetes / A. A. Borire, T. Issar, N. C. Kwai [et al.] // Diabetes Metab. Res Rev. – 2018, Oct. – Vol. 34, no. 7. – P. e3028. – doi: 10.1002/dmrr.3028. PMID: 29858541.

60. Relationship between ultrasonographic nerve morphology and severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy / T. Arumugam, S. N. Razali, S. R. Vethakkan [et al.] // Eur J Neurol. – 2016, Feb. – Vol. 23, no. 2. – P. 354-60. – doi: 10.1111/ene.12836. Epub 2015 Oct 25. PMID: 26498575.

61. Predictive value of ultrasonography in polyneuropathy diagnosis: electrophysiological and ultrasonographic analysis / K. Yavuz, F. G. Yurdakul, T. Guler

[et al.] // *Rheumatol Int.* – 2023, Sep. – Vol. 43, no. 9. – P. 1733–1742. – doi: 10.1007/s00296-023-05356-9. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37318545.

62. High Prevalence and Incidence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: Results From a Five-Year Prospective Cohort Study / I. Walter-Höliner, D. S. Barbarini, J. Lüschtg [et al.] // *Pediatr Neurol.* – 2018, Mar. – Vol. 80. – P. 51–60. – doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.017. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29429781.

63. Prevalence of peripheral neuropathy and associated risk factors in children with type 1 diabetes / I. Singh, C. Reddy, A. G. Saini [et al.] // *Prim Care Diabetes.* – 2022, Apr. – Vol. 16, no. 2. – P. 287–292. – doi: 10.1016/j.pcd.2022.01.003. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998692.

64. Promising predictors of diabetic peripheral neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / A. S. Abo Hala, S. A. Abd El Naby, E. T. Allam [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2024, Oct. 14. – Vol. 50, no. 1. – P. 215. – doi: 10.1186/s13052-024-01774-y. PMID: 39402605; PMCID: PMC11479551.

65. Cross-sectional study investigating the association between inflammatory biomarkers and neuropathy in adolescents with type 1 diabetes / V. F. Rasmussen, V. Hirschberg Jensen, M. Thrysøe [et al.] // *BMJ Open.* – 2023, Oct. 6. – Vol. 13, no 10. – P. e074992. – doi: 10.1136/bmjopen-2023-074992. PMID: 37802616; PMCID: PMC10565182.

66. High resolution ultrasonography of peripheral nerves in diabetic patients to evaluate nerve cross sectional area with clinical profile / S. Narayan, A. Goel, A. K. Singh [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2021, May 1. – Vol. 94, no. 1121. – P. 20200173. – doi: 10.1259/bjr.20200173. PMID: 33733810. PMCID: PMC8506179.

67. Evaluation of the clinical value of shear wave elastography for early detection and diagnosis of diabetic peripheral neuropathy: a controlled preliminary prospective clinical study / C. Wang, H. Wang, Y. Zhou [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2022, Dec 22. – Vol. 23, no. 1. – P. 1120. – doi: 10.1186/s12891-022-06085-z. PMID: 36550450. PMCID: PMC9773497.

68. Role of High-resolution Ultrasonography in the Evaluation of the Tibial and Median Nerves in Diabetic Peripheral Neuropathy / T. Ranjan, S. Chandak, A. Malhotra [et al.] // J. Ultrason. – 2022, Oct 1. – Vol. 22, no. 91. – P. e209-e215. – doi: 10.15557/jou.2022.0035. PMID: 36483783. PMCID: PMC9714279.
69. Sonographic features of peripheral nerves at multiple sites in patients with diabetic polyneuropathy / S. Kang, S. H. Kim, S. N. Yang [et al.] // J Diabetes Complications. – 2016, Apr. – Vol. 30, no. 3. – P. 518-23. – doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.008. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26782023.
70. Sonographic reference values of nerve size in children: A systematic review and meta-analysis / R. Abdelnaby, A. ELgenidy, K. A. Mohamed [et al.] // Muscle Nerve. – 2023, Mar. – Vol. 67, no. 3. – P. 217–225. – doi: 10.1002/mus.27773. Epub 2022 Dec 31. PMID: 36533969.
71. Predictive value of ultrasonography in polyneuropathy diagnosis: electrophysiological and ultrasonographic analysis / K. Yavuz, F. G. Yurdakul, T. Guler [et al.] // Rheumatol Int. – 2023, Sep. – Vol. 43, no. 9. – P. 1733–1742. – doi: 10.1007/s00296-023-05356-9. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37318545.
72. Tibial nerve axonal excitability in type 1 diabetes mellitus / P. Gencpinar, G. Çelmeli, Ö. Duman [et al.] // Muscle Nerve. – 2019, Jan. – Vol. 59, no. 1. – P. 76–81. – doi: 10.1002/mus.26303. PMID: 30019351.
73. Ультразвуковое исследование локтевого нерва у детей различных возрастных групп / М. Г. Данилова, В. Г. Салтыкова, Е. Е. Усенко, И. А. Абоян // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – Т. 2. – С. 61–79. – doi: 10.24835/1607-0771-2019-2-61-79.
74. Данилова, М. Г. Нормальная эхографическая картина периферических нервов нижних конечностей у детей / М. Г. Данилова, В. Г. Салтыкова, Е. Е. Усенко // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2018. – № 2. – С. 59–74. – <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2018-2-59-74>.
75. Ультразвуковая оценка кровотока в срединном нерве в норме и при синдроме запястного канала / А. В. Байтингер, С. В. Фомина, В. Ф. Байтингер

[и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 2. – doi: 10.33920/MED-01-2402-07.

76. Cross-Sectional Area of the Tibial Nerve in Diabetic Peripheral Neuropathy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ultrasonography Studies / T. Senarai, T. Pratipanawatr, L. Yurasakpong [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2022, Nov 22. – Vol. 58, no. 12. – P. 1696. – doi: 10.3390/medicina58121696. PMID: 36556898. PMCID: PMC9787041.

77. High resolution ultrasonography of peripheral nerves in diabetic peripheral neuropathy / Y. Singh, R. Dixit, S. Singh [et al.] // *Neurol. India*. – 2019, Jan-Feb. – Vol. 67 (Suppl.). – P. S71–S76. – doi: 10.4103/0028-3886.250719. PMID: 30688237.

78. Goyal, K. Ultrasound evaluation of peripheral nerves of the lower limb in diabetic peripheral neuropathy / K. Goyal, P. Aggarwal, M. Gupta // *Eur. J. Radiol.* – 2021, Dec. – Vol. 145. – P. 110058. – doi: 10.1016/j.ejrad.2021.110058. PMID: 34839212.

79. High resolution ultrasound in subclinical diabetic neuropathy: A potential screening tool / A. Tandon, T. Khullar, S. Maheshwari [et al.] // *Ultrasound*. – 2021, Aug. – Vol. 29, no. 3. – P. 150–161. – doi: 10.1177/1742271X20958034. PMID: 34567227. PMCID: PMC8366217.

80. Ultrasound elastography in the evaluation of peripheral neuropathies: a systematic review of the literature / J. Zakrzewski, K. Zakrzewska, K. Pluta [et al.] // *Pol. J. Radiol.* – 2019, Dec 21. – Vol. 84. – P. e581–e591. – doi: 10.5114/pjr.2019.91439. PMID: 32082457. PMCID: PMC7016359.

81. Assessment of Peripheral Nerves With Shear Wave Elastography in Type 1 Diabetic Adolescents Without Diabetic Peripheral Neuropathy / M. Aslan, A. Aslan, H. C. Emeksiz [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2019. – Vol. 38(6). – P. 1583–1596.

82. Radiomics: Data Are Also Images / M. Hatt [et al.] // *J. Nucl. Med. J Nucl Med.* – 2019. – Vol. 60, Suppl 2. – P. 38S–44S.

83. Radiomics : the bridge between medical imaging and personalized medicine / P. Lambin [et al.] // *Nat. Publ. Gr. Nature Publishing Group*. – 2017. – Vol. 14, no. 12. – P. 749–762.

84. Introduction to radiomics for a clinical audience / C. McCague [et al.] // Clin. Radiol. W.B. Saunders. – 2023. – Vol. 78, no. 2. – P. 83–98.
85. Machine <scp>Learning-Based</scp> Ultrasomics for Predicting Subacromial Impingement Syndrome Stages / H. Jiang [et al.] // J. Ultrasound Med. – 2022. – Vol. 41, no. 9. – P. 2279–2285.
86. Ultrasound-based radiomics: current status, challenges and future opportunities / Y. Jia [et al.] // Med. Ultrason. Med Ultrason. – 2022. – Vol. 24, no. 4. – P. 451–460.
87. A Preoperative Prediction Model for Lymph Node Metastasis in Patients with Gastric Cancer Using a Machine Learning-based Ultrasomics Approach / W. W. Lin, Q. Zhong, J. Guo [et al.] // Curr. Med Imaging. – 2024. – Vol. 20. – P. e15734056291074. – doi: 10.2174/0115734056291074240522052725. PMID: 38803184.
88. Machine Learning Model for Predicting Axillary Lymph Node Metastasis in Clinically Node Positive Breast Cancer Based on Peritumoral Ultrasound Radiomics and SHAP Feature Analysis / S. R. Wang, C. L. Cao, T. T. Du [et al.]. // J Ultrasound Med. – 2024 Sep. – Vol. 43, no. 9. – P. 1611–1625. – doi: 10.1002/jum.16483. Epub 2024 May 29. PMID: 38808580.
89. Comparative Analysis of Nomogram and Machine Learning Models for Predicting Axillary Lymph Node Metastasis in Early-Stage Breast Cancer: A Study on Clinically and Ultrasound-Negative Axillary Cases Across Two Centers / M. Yan, D. He, Y. Sun [et al.] // Ultrasound Med Biol. – 2025, Mar. – Vol. 51, no. 3. – P. 463–474. – doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2024.11.003. Epub 2024 Dec 3. PMID: 39627056.
90. Prediction of lateral lymph node metastasis with short diameter less than 8 mm in papillary thyroid carcinoma based on radiomics / Y. Wang, S. Zhang, M. Zhang [et al.] // Cancer Imaging. – 2024, Nov. 15. – Vol. 24, no. 1. – P. 155. – doi: 10.1186/s40644-024-00803-7. PMID: 39548590; PMCID: PMC11566407.
91. Ultrasound-Base Radiomics for Discerning Lymph Node Metastasis in Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / S. Zhang, R. Liu, Y. Wang

[et al.] // Acad Radiol. – 2024, Aug. – Vol. 31, no. 8. – P. 3118–3130. – doi: 10.1016/j.acra.2024.03.012. Epub 2024 Mar 29. PMID: 38555183.

92. Machine Learning-Based Ultrasonics for Predicting Subacromial Impingement Syndrome Stages / H. Jiang, L. Chen, Y. J. Zhao [et al.] // J Ultrasound Med. – 2022, Sep. – Vol. 41, no. 9. – P. 2279–2285. – doi: 10.1002/jum.15914. Epub 2021 Dec 9. PMID: 34882827.

93. Ultrasound-based radiomic analysis of the peripheral nerves for differentiation between CIDP and POEMS syndrome / J. Hashiba, H. Yokota, K. Abe [et al.] // Acta Radiol. – 2023, Sep. – Vol. 64, no. 9. – P. 2627–2635. – doi: 10.1177/02841851231181680. Epub 2023 Jun 27. PMID: 37376758.

94. Association of Small Fiber Function with Microvascular Perfusion of Peripheral Nerves in Patients with Type 2 Diabetes : Study using Quantitative Sensory Testing and Magnetic Resonance Neurography / C. M. Mooshage, L. Schimpfle, Z. Kender [et al.] // Clin Neuroradiol. – 2024, Mar. – Vol. 34, no. 1. – P. 55–66. – doi: 10.1007/s00062-023-01328-5. Epub 2023 Aug 7. PMID: 37548682; PMCID: PMC10881621.

95. Ультразвуковое исследование в офтальмологии. Руководство для врачей / под ред. В. В. Нероева, Т. Н. Киселевой. – 1-е изд. – М. : Издательство ИКАР, 2019. – 324 с., ил.

96. Эхографические критерии оценки состояния зрительного нерва при внутричерепной гипертензии / В. В. Нероев, Т. Н. Киселева, Е. К. Елисеева [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2022. – Т. 15, № 4. – С. 49–57. – URL: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-49-57>.

97. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей / под ред. В.П. Куликова. – 2-е изд.– М. : ООО «Фирма СТРОМ», 2011. – 512 с.: ил.

98. Эластография сдвиговых волн. Анализ клинических примеров (практическое руководство для последипломной профессиональной переподготовки врачей) : учеб. пособие для использования в учебном процессе образовательных учреждений, реализующих программы высшего образования по

специальности 31.08.11 Ультразвуковая диагностика (уровень ординатуры) / под ред. А. В. Борсукова. – 2-е изд., перераб. и доп. – СИМК, 2022. – 468 с. – ISBN 978-5-91894-102.

99. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции / Э. Б. Попыхова, Т. В. Степанова, Д. Д. Лагутина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 47–55. – URL: <https://doi.org/10.14341/probl12212>.

100. Современные подходы к выявлению доклинических признаков диабетической ретинопатии с помощью ОКТ-ангиографии / А. Н. Стулова, Н. С. Семенова, А. В. Железнякова [и др.] // Офтальмология. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 391–398. – URL: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-2-391-398>.

101. Нероев, В. В. Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТ-ангиографии / В. В. Нероев, Т. Д. Охоцимская, В. А. Фадеева // Российский офтальмологический журнал. – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 40–45. – URL: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45>.

102. Петрачков, Д. В. Биомаркеры диабетической ретинопатии, полученные при помощи оптической когерентной томографии в режиме ангиографии / Д. В. Петрачков, М. В. Будзинская // Вестник офтальмологии. – 2020. – Т. 136, № 4. – С. 344–353. – URL: <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042344>.

103. Kim, H. U. Long-term HbA1c variability and the development and progression of diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes / H. U. Kim, S. P. Park, Y. K. Kim // Sci Rep. – 2021, Feb 26. – Vol. 11, no. 1. – P. 4731. – doi: 10.1038/s41598-021-84150-8. PMID: 33637847; PMCID: PMC7910456.

104. Emerging Roles of Dyslipidemia and Hyperglycemia in Diabetic Retinopathy: Molecular Mechanisms and Clinical Perspectives / H. Rao, J. A. Jalali, T. P. Johnston [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021, Mar 22. – Vol. 12. – P. 620045. – doi: 10.3389/fendo.2021.620045. PMID: 33828528; PMCID: PMC8020813.

105. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов

исследования / Ю. Г. Самойлова, М. А. Ротканк, Н. Г. Жукова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 5. – С. 286–291. – doi: <https://doi.org/10.14341/probl9589>.

106. Сдобникова, С. В. Состояние нейросенсорного аппарата глаза при сахарном диабете / С. В. Сдобникова, В. С. Кулыбшева, А. Л. Сидамонидзе // Вестник офтальмологии. – 2018. – Т. 5, Ч. 2. – С. 263–269. – URL: <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051263>.

107. Bedside sonographic measurements of optic nerve sheath diameter in children with diabetic ketoacidosis / N. Şık, İ. M. Erbaş, K. Demir [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. – 2021, Jun. – Vol. 22, no. 4. – P. 618–624. – doi: 10.1111/pedi.13188. PMID: 33538381.

108. Optic Nerve Ultrasound Evaluation in Children: A Review / G. Abbinante, L. Vitiello, A. Coppola [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2023, Feb 1. – Vol. 13, no. 3. – P. 535. – doi: 10.3390/diagnostics13030535. PMID: 36766639. PMCID: PMC9914511.

109. Роль ультразвуковых методов в оценке биометрических характеристик зрительного нерва / Т. Н. Киселева, А. В. Баева, Е. К. Елисеева [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2020. – Т. 13, № 3. – С. 97–102. – URL: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-97-102>.

110. Application of Proteomics Analysis and Animal Models in Optic Nerve Injury Diseases / Z. Meng, R. You, A. Mahmood [et al.] // *Brain Sci*. – 2023, Feb 26. – Vol. 13, no. 3. – P. 404. – doi: 10.3390/brainsci13030404. PMID: 36979214. PMCID: PMC10046207.

111. Ультразвуковые показатели кровотока глаза и орбиты при различной длительности сахарного диабета 1-го типа в детском и подростковом возрасте / С. В. Фомина, В. Д. Завадовская, Ю. Г. Самойлова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2024. – Т. 39, № 1. – С. 140–147. – URL: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-140-147>.

112. Возможности ультразвукового исследования в диагностике диабетической периферической полинейропатии нижних конечностей у детей 5–17 лет / М. Г. Данилова, В. Г. Салтыкова, Е. Е. Усенко [и др.] // Ультразвуковая

и функциональная диагностика. – 2019. – № 1. – С. 64–86. – URL: <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2019-1-64-86>.

113. Роль ультразвукового исследования в диагностике диабетической дистальной полинейропатии у детей и взрослых, страдающих сахарным диабетом 1-го типа / М. Г. Данилова, В. Г. Салтыкова, Е. Е. Усенко [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2020. – № 4. – С. 78–97. – URL: <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-4-78-97>.

114. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations / G. Ferraioli, V.W. Wong, L. Castera [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2018. – Vol. 44, no. 12. – P. 2419–2440.

115. Сенча, А. Н. Ультразвуковая эластография. От простого к сложному / А. Н. Сенча, Э. И. Пеняева, Д. М. Шмелев. – М. : МЕДпресс-информ, 2023. – 292 с. : ил. ISBN 978-5-907632-57-8.

116. Shear wave elastography of tibial nerve in patients with diabetic peripheral neuropathy-A cross-sectional study / D. R. Pradhan, S. Saxena, R. Kant [et al.] // *Skeletal Radiol.* – 2024, Mar. – Vol. 53, no. 3. – P. 547–554. – doi: 10.1007/s00256-023-04448-8. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37698625.

117. Shear wave elastography as a quantitative biomarker of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis / B. Dong, G. Lyu, X. Yang [et al.] // *Front Public Health.* – 2022, Jul 22. – Vol. 10. – P. 915883. – doi: 10.3389/fpubh.2022.915883. PMID: 35937233; PMCID: PMC9354049.

118. Evaluation of the Tibial Nerve with Shear-Wave Elastography: A Potential Sonographic Method for the Diagnosis of Diabetic Peripheral Neuropathy / A. S. Dikici, F. E. Ustabasioglu, S. Delil [et al.] // *Radiology.* – 2017, Feb. – Vol. 282, no. 2. – P. 494–501. – doi: 10.1148/radiol.2016160135. Epub 2016 Sep 19. PMID: 27643671.

119. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов / Г. Р. Галстян, Е. Г. Старостина, Н. Н. Яхно [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 305–327.

120. Трактография головного мозга при сахарном диабете и когнитивных нарушениях / Ю. Г. Самойлова, М. В. Матвеева, О. С. Тонких [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 10. – С. 33–37. – URL: <https://doi.org/10.17116/jnevro202012010133>.

121. Diagnostic performance of two-dimensional shear wave elastography for evaluating tibial nerve stiffness in patients with diabetic peripheral neuropathy / W. Jiang, S. Huang, H. Teng [et al.] // Eur Radiol. – 2019, May. – Vol. 29, no. 5. – P. 2167–2174. – doi: 10.1007/s00330-018-5858-4. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30488113.

122. Роль кровотока в изменении внутриканального давления: новая этиопатогенетическая теория синдрома запястного канала / А. В. Байтингер, В. Ф. Байтингер, Ю. В. Магай [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 8. – doi:10.33920/med-01-2407-10.

123. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network / A. Fedorov [et al.] // Magn. Reson. Imaging. NIH Public Access. – 2012. – Vol. 30, no. 9. – P. 1323–1341.

124. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype / Van J. J. M. Griethuysen [et al.] // Cancer Res. – 2017. – Vol. 77, no. 21. – P. e104–e107.

Приложение А

Оценка тактильной, болевой, температурной, вибрационной чувствительности методом NIS LL (Neuropathy Impairment Score Low Limb), шкалы TSS (Total Symptom Score, шкала общей оценки симптомов)

Таблица А.1 – Комбинированная шкала симптомов нейропатии в ногах (NIS LL)

Мышечная сила	Оценка (0–4 баллов)		Итого
	Справа	Слева	
Сгибание бедра			
Разгибание бедра			
Сгибание колена			
Разгибание колена			
Тыльное сгибание стопы			
Подошвенное сгибание стопы			
Разгибание 1-го пальца			
Сгибание 1-го пальца			
<i>Суммарная оценка мышечной силы</i>			
Рефлексы	Оценка (0–2 баллов)		Итого
	Справа	Слева	
Коленный			
Ахиллов			
<i>Суммарная оценка рефлексов</i>			
Чувствительность	Оценка (0–2 баллов)		Итого
	Справа	Слева	
Прикосновение (10-граммовый монофиламент)			
Укол тупой иглой (Нейропен)			
Вибрация (Камертон 128 Гц)			
Суставно-мышечное чувство			
<i>Суммарная оценка чувствительности</i>			
Суммарная оценка по шкале NIS LL			
Общий счет Правая сторона + Левая сторона = Сумма			

Примечание – мышечная сила: 0 – норма, 1 – снижение силы до 25%, 2 – снижение силы до 50%, 3 – снижение силы более 50%, 4 – отсутствие активных движений (паралич). Рефлексы и чувствительность: 0 – норма, 1 – снижены, 2 – отсутствуют. Максимальное значение шкалы NIS LL равно 25 баллам.

Таблица А.2 – Шкала TSS (общий счет симптомов)

Шкала TSS (общий счет симптомов)							
Симптом	Выраженность				Частота		
За прошедшие 24 часа вы испытывали	Отсутствует	Слабая	Умеренная	Сильная	Редко	Часто	Постоянно
Жжение							
Боли							
Онемение							
Покалывание							

Примечание – сумма баллов по шкале TSS варьирует от 0 до 14,64.