

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

На правах рукописи

Зоркальцев Максим Александрович

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ
СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Завадовская Вера Дмитриевна

Томск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Обзор литературы.....	14
1.1. Сахарный диабет	14
1.2. Синдром диабетической стопы.....	18
1.3. Диагностика осложненного течения синдрома диабетической стопы.....	22
1.3.1. Радионуклидные методы в диагностике воспалительных процессов у больных с СДС.....	22
1.3.2. Компьютерная томография в диагностике воспалительных процессов у больных с СДС	38
1.3.3. Магнитно-резонансная томография в диагностике воспалительных процессов у больных с СДС	39
1.3.4. Гибридные методы визуализации в диагностике воспалительных процессов у больных с СДС	42
1.3.5. Рентгеновская ангиография в диагностике нарушения кровотока у больных с СДС.....	47
1.3.6. Компьютерно-томографическая ангиография в диагностике нарушения кровотока у больных с СДС	49
1.3.7. Магнитно-резонансная ангиография в диагностике нарушения кровотока у больных с СДС	50
1.3.8. Радионуклидная ангиография в диагностике нарушения кровотока у больных с СДС.....	53
1.3.9. Дуплексное ультразвуковое сканирование в диагностике нарушения кровотока у больных с СДС	54
1.4. Заключение к обзору литературы	55
Глава 2. Материал и методы исследования	56
2.1. Характеристика клинического материала	56
2.1.1. Общая характеристика пациентов	56
2.1.2. Характеристика состояния стоп.....	60

2.2. Характеристика лучевых методов исследования.....	64
2.2.1. Методика трехфазной сцинтиграфии.....	64
2.2.2. Методика сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами.....	66
2.2.3. Методика мультипараметрической магнитно-резонансной томографии.....	67
2.2.4. Методика получения гибридных изображений	69
2.3. Верификация полученных результатов.....	69
2.4. Методы статистической обработки полученных данных	70
Глава 3. Результаты собственных исследований	71
3.1. Лучевые методы исследования в оценке кровотока у пациентов с СДС	71
3.1.1. Трехфазная сцинтиграфия	71
3.1.2. Динамическая магнитно-резонансная ангиография	86
3.2. Лучевые методы исследования в выявлении гнойных осложнений СДС...	104
3.2.1. Трехфазная сцинтиграфия костей и мягких тканей.....	104
3.2.2. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами	124
3.2.3. Магнитно-резонансная томография	135
3.2.4. Гибридная ОФЭКТ/МРТ	163
3.2.5. Клинические примеры	168
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	182
Заключение.....	203
Выводы	205
Практические рекомендации.....	207
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	208
Список сокращений и условных обозначений	209
Список литературы.....	211

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из наиболее грозных и дорогостоящих осложнений сахарного диабета [147, 302, 304]. СДС требует длительной госпитализации, последующей реабилитации и дальнейшего ухода. Под синдромом диабетической стопы различными авторами понимаются как гнойно-деструктивные поражения стоп при сахарном диабете, так и негнойные деструктивные процессы [70]. Однако общепринятым считается определение синдрома диабетической стопы как инфекции, язвы и/или деструкции глубоких тканей стопы, связанной с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [36, 44].

Встречаемость синдрома диабетической стопы в группе больных сахарным диабетом составляет до 10 %. При этом диабетическая стопа, осложненная остеомиелитом, в 30–50 % случаев приводит к необходимости ампутации конечностей. Показатель смертности в течение 1 года после ампутации составляет 11–41 %, в течение 5 лет – 39–68 %. Продолжительность лечения данного осложнения составляет от 4 недель до 2–3 месяцев, растягиваясь на годы [233, 293]. Таким образом, становится очевидной не только медицинская, но и высокая социально-экономическая значимость синдрома диабетической стопы [101, 135, 136].

В синдроме диабетической стопы (СДС) выделяют два ведущих патогенетических звена: диабетическую ангиопатию и диабетическую нейропатию [121, 302]. Диабетическая ангиопатия представлена преимущественно атеросклерозом, возникновение которого индуцируется сахарным диабетом. Особенности развития атеросклероза при СДС являются множественность поражения сосудов и его дистальный характер. Облитерирующий атеросклероз приводит к ишемии конечности, нарушению трофики тканей, крайним выражением чего является развитие ишемического

некроза [70]. Высокая значимость проблемы нарушения кровоснабжения стоп при сахарном диабете и все большее распространение сосудистых вмешательств обуславливают необходимость корректной и своевременной диагностики. В последние годы в литературе предлагается оценивать кровоснабжение на основании ангиосомной теории, где под ангиосомой понимают комплекс из всех структур, включая кожу, мягкие ткани и костные структуры, кровоснабжаемый из одного сосудистого источника [99].

Диабетическая нейропатия вызывается преимущественно действием длительной гипергликемии на нервные клетки. Возникающая дистальная сенсорная полинейропатия приводит к снижению чувствительности (тактильной, температурной, болевой), что в свою очередь значительно снижает защитную реакцию от внешних повреждающих факторов и провоцирует возникновение гнойных осложнений. Моторная дистальная полинейропатия вызывает деформацию стоп, приводящую к увеличению плантарного давления, что является одним из основополагающих факторов развития нейропатической язвы. Автономная нейропатия обуславливает формирование ряда патологических изменений кожи и возникновение вазомоторных нарушений [121, 139, 166, 171, 320]. В результате происходит снижение защитных свойств кожи, появляется склонность к их травматизации. Кроме того, в результате возникающего артериовенозного шунтирования происходит деминерализация костных структур и дальнейшее развитие нейроостеоартропатии [70].

Таким образом, у больных сахарным диабетом можно выделить две взаимосвязанные группы патологических процессов – это нарушение кровообращения и гнойно-деструктивные изменения. Тяжесть указанных осложнений и трудность их лечения делают необходимым проведение как можно более ранней и точной диагностики возникающих патологических процессов.

Для оценки кровотока сосудов стоп широко используются лучевые методы исследования, среди которых «золотым стандартом» является рентгеновская ангиография (РА) [98]. Однако несмотря на то, что рентгеновская ангиография относится к стандартизированным методам, она не лишена ряда недостатков,

таких как инвазивность, относительно высокая лучевая нагрузка, а также возможность развития контрастиндуцированной нефропатии, что особенно актуально у данной категории больных [90]. Аналогичные, за исключением инвазивности, ограничения присутствуют у активно внедряющейся компьютерно-томографической ангиографии, которая считается перспективным методом для полноценной замены рентгеновской ангиографии [137]. В качестве альтернативы рентгеновским методам диагностики возможно использование контрастной магнитно-резонансной ангиографии (МРА), которая обладает высоким пространственным разрешением и для ее проведения не требуются нефротоксичные контрастные вещества. О высокой информативности МРА стоп у больных СД свидетельствует достаточное количество публикаций, в ряде из которых приводятся данные о преимуществе МРА перед РА [84, 132]. Однако в литературе, особенно в отечественной, акцентируется внимание только на диагностике проходимости сосудов и практически отсутствуют данные о семиотике МРА у пациентов с СДС, осложненных гнойно-некротическими процессами, включающей скорость поступления контраста, его последующее распределение в зоне патологического процесса, наличие признаков артериовенозного шунтирования [63, 80, 98]. Также необходимо уточнение современной роли радионуклидной ангиографии, которая, несмотря на низкое пространственное разрешение, является простым и относительно доступным методом диагностики кровотока, обеспечивающим не только визуализацию проходимости магистральных сосудов, но и отражение состояния микроциркуляции. Таким образом, на данный момент не существует единственного эталонного метода оценки кровотока, лишенного недостатков, и требуется дальнейшее изучение и оптимизация имеющихся методик.

Деструктивно-литические изменения стоп при СД являются не менее важной проблемой, чем патология кровообращения. Несмотря на использование у пациентов с синдромом диабетической стопы лабораторных методов исследования (микробиологические данные мазков с поверхности язвы) и чрескожной пункционной биопсии костной ткани, основными способами

обнаружения присоединившейся внутрикостной гнойной инфекции (остеомиелита) являются методы лучевой диагностики. Как известно, рентгенография считается основополагающим методом лучевого исследования у пациентов с синдромом диабетической стопы, однако ее диагностическая точность в выявлении остеомиелита не превышает 50–60 % [83, 144]. Компьютерная томография (КТ) имеет преимущество перед рентгенографией в виде большего пространственного разрешения, так как позволяет лучше визуализировать секвестры, периостит, дефекты кортикального слоя. Однако при КТ невозможно отличить гнойное поражение и образование гранулем, отек и фиброз. Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает высоким пространственным разрешением, позволяя визуализировать как мягкотканые, так и костные структуры [231]. В то же время применительно к осложненному течению СДС общепризнанным недостатком МРТ является невозможность отличить отек костного мозга и гнойное воспаление, что приводит к снижению показателей специфичности метода [92, 144, 231]. Радионуклидные методы исследования широко используются у пациентов с синдромом диабетической стопы [269]. Стандартизированной методикой является остеосцинтиграфия, однако особенности характера накопления индикатора в зоне интереса обуславливают низкие показатели специфичности данного метода исследования. Повышают специфичность радионуклидной индикации воспаления методики с использованием сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами, выполняемой в большинстве случаев в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). В зарубежной литературе имеются отдельные работы об использовании у больных с СДС позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ. Однако общей проблемой для радионуклидных методов исследования является невозможность точной анатомической локализации выявленных изменений, в частности дифференцирования воспалительных изменений костей и мягких тканей [255]. Данная проблема на современном этапе решается использованием гибридной медицинской техники [140, 197]. Но если в случае ПЭТ все современные аппараты совмещены с компьютерным или, в редких

случаях, магнитно-резонансным томографом, то применительно к ОФЭКТ встречаются только аппараты, совмещенные с компьютерным томографом (за исключением специальных аппаратов для исследования животных), и число их в отечественном здравоохранении на данный момент невелико. Вместе с тем, зачастую имеются возможности для получения программно совмещенных диагностических изображений с данными как КТ, так и МРТ. При этом МРТ теоретически имеет определенные преимущества как метод, позволяющий визуализировать и костные, и мягкотканые структуры стопы, характеризующийся отсутствием лучевой нагрузки, а также из-за способности МРТ выступать самостоятельным, достаточно эффективным методом диагностики гнойного поражения костей стоп. Однако возможности совмещенной ОФЭКТ/МРТ не изучены, в том числе и применительно к диагностике СДС.

Таким образом, на данный момент не решена проблема единого подхода к лучевой диагностике грозного осложнения синдрома диабетической стопы – остеомиелита. Разработка новых методологических подходов, к которым в первую очередь относятся гибридные методики, а также мультипараметрическая МРТ, включающая выполнение МР-ангиографии, применительно к лучевой диагностике для выявления остеомиелита, осложняющего течение диабетической стопы, является одной из актуальных проблем современной клинической медицины, не решенной до настоящего времени на мировом уровне.

Решение комплекса проблем диагностики осложненного течения синдрома диабетической стопы должно снизить социально-экономическую нагрузку на общество и значительно повысить качество жизни пациентов.

Цель исследования: разработать методические основы комплексного использования методов лучевой визуализации для диагностики осложненного течения синдрома диабетической стопы.

Задачи исследования

1. Изучить магистральный кровоток, микроциркуляцию и сосудистую архитектуру стоп у больных с синдромом диабетической стопы с помощью лучевых методов исследования с использованием ангиосомной теории для оценки их состояния при деструктивно-литических поражениях костей у пациентов с различными формами заболевания.

2. Оценить в сравнительном аспекте информативность лучевых методов исследования (динамической контрастной МР-ангиографии, трехфазной сцинтиграфии) в изучении кровотока в зависимости от степени поражения сосудистого русла и разработать на этой основе новые методологические подходы к оценке кровотока.

3. Систематизировать лучевую семиотику осложненного течения синдрома диабетической стопы и сопоставить возможности лучевых методов исследования (МРТ, трехфазной сцинтиграфии, сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами) в диагностике гнойно-деструктивных поражений стоп.

4. Предложить пути дифференциальной диагностики диабетической остеоартропатии и остеомиелита стоп с использованием мультипараметрической МРТ.

5. Обосновать использование гибридной методики ОФЭКТ/МРТ и разработать критерии диагностики гнойно-деструктивных поражений стоп.

Научная новизна

- Впервые разработана и аргументирована новая методология лучевого исследования для повышения эффективности диагностики остеомиелита у пациентов с осложненным течением СДС.

- С использованием ангиосомной теории на основании результатов лучевых методов исследований дана комплексная оценка состояния кровотока у пациентов с различными формами осложненного течения СДС.

- Обоснована высокая диагностическая эффективность мультипараметрической МРТ и определена роль данной модальности в диагностике остеомиелита у пациентов с СДС.

- Впервые аргументировано использование программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ в диагностике осложненного течения синдрома диабетической стопы и предложены критерии диагностики остеомиелита.

Теоретическая и практическая значимость работы

- Обоснование использования и внедрение в клиническую практику мультипараметрической МРТ обеспечивает объективную оценку кровоснабжения стоп, состояния мягкотканых и костных структур у пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы, что имеет большое значение как для консервативного, так и для хирургического ведения данных пациентов.

- Систематизация и оценка эффективности симптомов современных лучевых модальностей способствует более точной диагностике и дифференциальной диагностике остеомиелита у больных с СДС.

- Внедрение в клиническую практику гибридной ОФЭКТ/МРТ в качестве высокоэффективной методики диагностики остеомиелита на фоне СДС будет способствовать сокращению числа ампутаций, снизит социально-экономическую нагрузку на общество и повысит качество жизни пациентов с СДС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Динамическая контрастная МР-ангиография и трехфазная сцинтиграфия отражают клинически значимые аспекты нарушения кровоснабжения стоп у больных СДС, включая скорость магистрального кровотока, наличие стенозированных артерий, присутствие артериовенозного шунтирования, увеличение сосудистой проницаемости, состояние мягкотканой и костной перфузии.

2. В диагностике остеомиелита у пациентов с осложненным течением различных форм СДС методы радионуклидной диагностики и нативной МРТ

обладают недостаточно высокой специфичностью. Использование симптомокомплекса, включающего визуализацию глубокой язвы/свища, деструкции кости и диффузного отека костного мозга по данным МРТ, приводит к повышению специфичности диагностики, снижая ее чувствительность.

3. Решением проблемы выявления остеомиелита у большинства пациентов с осложненным течением различных форм СДС является внедрение программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается использованием современных методов исследования, достаточным количеством наблюдений, соответствием дизайна исследования поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки и статистического анализа полученной информации.

Личный вклад автора в получение научных результатов

Личный вклад автора заключался в планировании исследования, изучении и анализе литературы по теме диссертации, отборе пациентов для включения в исследование, выполнении и анализе результатов всех радионуклидных и гибридных методов исследования, анализе результатов мультипараметрической магнитно-резонансной томографии, формировании баз данных, статистической обработке материала, написании тезисов, научных статей, выступлениях с устными и стендовыми докладами на ведущих российских и зарубежных конгрессах по лучевой диагностике, внедрении в практику результатов исследований по теме диссертационной работы.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования используются в научно-исследовательском процессе и внедрены в практическую клиническую деятельность отделений лучевой диагностики клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», используются в педагогическом процессе при обучении студентов и курсантов ФПК и ППС на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на различных мероприятиях, среди которых:

Невский радиологический форум (Санкт-Петербург, 2009); III Евразийский радиологический форум (Астана, Казахстан, 2009); VIII научно-практическая конференция радиологов Узбекистана с международным участием «Современные методы медицинской визуализации и интервенционной радиологии» (Ташкент, Узбекистан, 2010); I съезд врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа «Достижения, перспективы и основные направления развития лучевой диагностики в Сибири» (Новосибирск, 2010); Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (Vienna, Austria, 2010); IV Евразийский радиологический форум «Новые горизонты лучевой диагностики, интервенционной радиологии и ядерной медицины» (Астана, Казахстан, 2011); 3-я всероссийская научно-практическая конференция «Лучевая диагностика заболеваний костно-суставной системы» (Барнаул, 2011); II съезд врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа «Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике» (Томск, 2012); Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (Milan, Italy, 2012); VII всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2013» (Москва, 2013); VI межнациональный конгресс «Невский радиологический

форум-2013» (Санкт-Петербург, 2013); V Евразийский радиологический форум «Научно-технический прогресс и радиология» (Астана, Казахстан, 2013); Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (Lyon, France, 2013); Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (Gothenburg, Sweden, 2014); III съезд врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа (Красноярск, 2014); Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (Hamburg, Germany 2015); European Congress of Radiology (Vienna, Austria, 2015); V съезд врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа (Омск, 2016); Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (Hamburg, Germany 2016); Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017).

Публикации

По теме диссертации опубликована 61 научная работа, из них: 14 статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК Минобрнауки России и ведущих зарубежных журналах, 1 патент РФ и 46 тезисов и статей в материалах конгрессов, съездов и конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 325 источников, из них 80 отечественных и 245 иностранных. Работа содержит 152 таблицы и 80 рисунков.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Сахарный диабет

По определению Международного экспертного комитета по диагностике и классификации сахарного диабета (СД) от 1997 года, сахарный диабет – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или сочетания этих двух факторов [2, 3, 22, 43, 70, 172].

Сахарный диабет представляет собой серьезную медико-социальную проблему, обусловленную его высокой распространенностью, неуклонным ростом числа больных, хроническим течением [2, 3, 22, 70]. Сегодня в мире данным заболеванием страдает 382 млн человек, а по прогнозам к 2035 г. этот показатель вырастет до 592 млн [7]. По данным IDF в мире не менее 175 млн человек, или примерно половина всех людей с этим заболеванием, не подозревают о том, что у них СД. В большинстве случаев это СД 2-го типа [7, 22]. Одно из исследований, проведенных в США, показало, что дополнительные расходы здравоохранения на недиагностированный СД составляют 18 млрд долларов в год [7]. В 2013 г. СД стал причиной 5,1 млн смертей. Таким образом, в мире каждые шесть секунд от СД умирает один человек [7].

Возраст большинства людей с СД колеблется от 40 до 59 лет [3, 7]. Однако в 2013 г. зарегистрировано более 79 000 новых случаев СД 1-го типа у детей [7].

На 01.01.2010 г. в России насчитывалось 3163,3 тыс. больных СД. Из них с СД 1-го типа дети составляли 16654 человек, подростки – 9106 человек и взрослые – 268497 человек. СД 2-го типа страдали 205 детей, 240 подростков и 2868685 взрослых лиц. Заболеваемость СД 1-го типа среди взрослого населения составляла 14,6 на 100 тыс. человек, СД 2-го типа – 239,4 на 100 тыс. человек. Смертность взрослых больных СД 1-го типа составляла 3,2 на 100 тыс. взрослого населения, больных СД 2-го типа – 54,8 на 100 тыс. взрослого населения. Средняя продолжительность жизни у больных СД 1-го типа достигала 58,3 года, у больных

СД 2-го типа – 72,6 года. Учитывая динамику заболеваемости и смертности за последние 10 лет, демографические особенности России, по прогнозам к 2030 г. число зарегистрированных больных возрастет до 5,81 млн [60].

Наряду с социальной, сахарный диабет является и значительной экономической проблемой [135, 136, 293]. В 2013 г. затраты здравоохранения, связанные с СД, составили в мире, по меньшей мере, 548 млрд долларов США, что достигает 11 % от общих затрат здравоохранения на лечение взрослого населения [7]. При этом в странах Северной Америки и Карибского бассейна затраты составили 263 млрд долларов США, то есть почти половину всех затрат на СД в мире, в Европе – 147 млрд долларов США [7].

В 2003 г. в России больным диабетом было проведено 10 тыс. высоких ампутаций и около 7 тысяч ампутаций в пределах стопы. Расходы, связанные только с пребыванием больного в стационаре по поводу ампутации конечности, составили 16,2 млн долларов США [21].

Сахарный диабет – гетерогенное по своей природе заболевание, в его этиологии и патогенезе участвуют как внутренние (генетические, иммунные), так и внешние (вирусные инфекции, интоксикации) факторы, взаимодействие которых приводит к нарушению углеводного обмена [2, 3, 22, 62].

В качестве причин развития сахарного диабета рассматриваются аутоиммунное поражение β -клеток поджелудочной железы, приводящее к дефициту секреции инсулина, а также нарушения, вызывающие резистентность к действию инсулина [3]. Эти причины зачастую сосуществуют у одного и того же больного, и порой не ясно, какое нарушение является первичным [3, 62, 173].

По рекомендации ВОЗ (1999), сахарный диабет может быть поставлен при повышении уровня глюкозы натощак в венозной крови более 7,0 ммоль/л или в капиллярной крови более 6,1 ммоль/л, а также в случае обнаружения гликемии более 11 ммоль/л через 2 часа после нагрузки (оральный глюкозотолерантный тест) или случайно в сочетании с симптомами сахарного диабета [22].

По классификации этиологических состояний, сопровождающихся нарушением гликемии (ВОЗ, 1998), выделяют сахарный диабет 1-го и 2-го типов, а также другие специфические типы данной патологии [3, 22, 40].

Подавляющее число случаев сахарного диабета относится к двум этиопатогенетическим категориям: сахарному диабету 1-го типа, который характеризуется абсолютным дефицитом секреции инсулина, и сахарному диабету 2-го типа, причиной которого является комбинация резистентности к инсулину и неадекватной секреции инсулина [3].

Клиническая картина сахарного диабета 1-го и 2-го типов имеет как схожие черты, так и определенные различия (таблица 1) [1, 21, 22].

Таблица 1 – Сравнительная характеристика симптомов сахарного диабета 1-го и 2-го типов

Основные симптомы	Сахарный диабет 1-го типа	Сахарный диабет 2-го типа
	Жажда (до 3–5 л/сут)	
	Запах ацетона в выдыхаемом воздухе	—
	Кожный зуд	
	Полиурия, никтурия	
	Ночной энурез (у детей)	—
	Плохое заживление ран	
	Резкое похудение	Похудение
	Фурункулез, кандидоз	
	Как правило, предшествует острое вирусное заболевание, развивается в молодом или детском возрасте	Как правило, развивается у лиц старше 40 лет с наследственной предрасположенностью
	При позднем выявлении может развиться кетоацидотическая кома	Инфаркт, инсульт, потеря зрения и другие осложнения как первое проявление

Сахарный диабет характеризуется развитием множества осложнений. К острым, угрожающим жизни осложнениям сахарного диабета относят гипергликемию с кетоацидозом, гиперосмолярный синдром без кетоацидоза, гипергликемические состояния [2, 3, 22, 62].

Основными хроническими осложнениями диабета являются ретинопатия с возможным развитием слепоты; нефропатия, приводящая к почечной недостаточности; периферическая нефропатия с риском образования язв нижних конечностей и ампутации, а также сустава Шарко; автономная нейропатия, вызывающая гастроинтестинальные, урогенитальные, сердечно-сосудистые симптомы и половую дисфункцию [2, 22, 30, 34, 47, 62, 190, 225, 293].

Коронарная болезнь сердца – наиболее частая причина смерти у взрослых, страдающих сахарным диабетом. Риск развития сердечно-сосудистой патологии у людей с сахарным диабетом в 2–5 раз выше, чем у лиц, не имеющих нарушений углеводного обмена [22, 62].

Поражения органа зрения при сахарном диабете проявляются в виде диабетической ретинопатии, встречающейся у 40 % больных сахарным диабетом 1-го типа и 20 % пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, диабетической катаракты, заболеваний век, транзиторном нарушении остроты зрения (при значительных колебаниях гликемии) [22, 62].

Частота развития диабетической нейропатии у пациентов с различными формами сахарного диабета достигает 65–80 %. Наиболее частой формой поражения периферической нервной системы является диабетическая диффузная периферическая полинейропатия, вторая по частоте – автономная диабетическая полинейропатия, проявляющаяся в большинстве случаев нарушением вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы [22, 45, 62].

Диабетическая нефропатия характеризуется специфическим поражением сосудов почек, сопровождающимся формированием узелкового и диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием хронической почечной недостаточности. Наиболее часто поражения почек присутствуют у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа с высокой длительностью заболевания [22, 62].

Синдром диабетической стопы, приводящий зачастую к ампутации нижних конечностей, наблюдают у 15–25 % больных сахарным диабетом [38, 39, 147, 233, 302].

Сахарный диабет отличается от других хронических эндокринных заболеваний рядом особенностей (ограничения в диете, систематическая глюкометрия, инъекции инсулина, высокий риск развития тяжелых осложнений), которые влияют на психическую сферу и формирование внутренней картины болезни [48, 101].

1.2. Синдром диабетической стопы

Синдром диабетической стопы является одним из наиболее грозных с медицинской точки зрения, а также наиболее дорогостоящим осложнением сахарного диабета [13, 19, 20, 35, 58, 304]. Данное осложнение требует длительной госпитализации, реабилитации и дальнейшего ухода [42]. Ежегодно на лечение язвенных поражений стоп в США расходуется 5 млрд долларов на прямые и 400 млн долларов на косвенные медицинские затраты [70, 238].

Под синдромом диабетической стопы различными авторами понимаются как гнойно-деструктивные поражения стоп при сахарном диабете, так и негнойные деструктивные процессы [3, 21, 70, 224]. Высказывается мнение о необходимости включения в определение данного синдрома факторов риска развития деструктивных процессов [70].

Однако общепринятым считается определение синдрома диабетической стопы как инфекции, язвы и/или деструкции глубоких тканей стопы, связанной с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести [5, 36].

Встречаемость синдрома диабетической стопы в группе больных сахарным диабетом составляет, по данным различных авторов, от 4 до 10 % [21, 53, 208]. Однако диабетическая стопа, осложненная остеомиелитом, в 30–50 % случаев приводит к ампутации конечностей [24, 28, 52, 59, 64, 195, 232]. Показатель смертности в течение 1 года после ампутации составляет 11–41 %, в течение 5 лет – 39–68 %. Продолжительность лечения составляет от 4 недель до 2–3 месяцев, растягиваясь на годы [4, 7, 36, 44, 55, 83, 149, 152, 213, 219, 276, 287,

323]. В связи с этим становится очевидной не только медицинская, но и социальная значимость проблемы синдрома диабетической стопы [1, 7, 37, 53, 78, 90].

В синдроме диабетической стопы выделяют два ведущих патогенетических звена: диабетическую ангиопатию и диабетическую нейропатию [11, 12, 70]. Диабетическая ангиопатия в свою очередь подразделяется на микроангиопатию и макроангиопатию [5, 7, 11, 51, 62, 70, 241, 252].

Диабетическая макроангиопатия морфологически представлена атеросклерозом, развитие которого индуцируется сахарным диабетом. Особенности развития атеросклероза у данной группы больных являются множественность поражения сосудов и дистальный характер поражения. Патогенетическая роль облитерирующего атеросклероза выражается в развитии ишемии конечности, нарушении трофики тканей, крайним выражением чего является развитие ишемического некроза [27, 70, 73, 76, 96, 110, 236]. Для нормализации кровообращения стопы используется весь арсенал сосудистой хирургии, но дистальный тип поражения артерий при сахарном диабете делает невозможным реконструктивное хирургическое лечение у 50–75 % больных. По этой причине сохраняют свое значение консервативное лечение и не прямые методы реваскуляризации [45]. При этом необходимо отметить, что восстановление кровотока, а следовательно, предварительное его изучение являются строго необходимыми звеньями курации пациентов независимо от формы диабетической стопы [6, 9, 10, 15, 25, 57, 77, 93, 99, 114, 118, 167, 211, 244, 271, 322]. В последнее время в литературе все чаще встречается использование ангиосомной теории при выборе объема и характера реваскуляризации [99, 118, 244, 271]. При этом под ангиосомой понимают анатомическую единицу тканей (кожа, подкожная клетчатка, фасция, мышцы и кости), кровоснабжаемую одной артерией (на голени и стопе выделяют от 4 до 6 ангиосом) (рисунок 1) [99, 118, 244, 271].

Диабетическая микроангиопатия приводит к поражению сосудов нижних конечностей наряду с сосудами почек и сетчатки глаз. Нарушения нервной и

местной тканевой регуляции сосудов обуславливают поражение сосудистой стенки, что проявляется в изменении ее тонуса и проницаемости [179]. На первых этапах проницаемость сосудистой стенки повышается, вызывая перикапиллярный отек [70, 117]. Нарушение проницаемости сопровождается экссудацией и инфильтрацией сосудистой стенки компонентами плазмы. Проникновению элементов плазмы в сосудистую стенку также способствует замедление тока крови и изменение ее коагулирующих свойств [70]. Происходят процессы утолщения и гиалинизации базальной мембраны, пролиферация эндотелия сосудов. Однако если в случае ретинопатии и нефропатии данные процессы достоверно приводят к возникновению тяжелой патологии, роль поражения микроциркуляторного русла в патогенезе осложненного течения диабетической стопы окончательно не установлена и требует дальнейшего изучения [70, 115, 155, 295, 315].

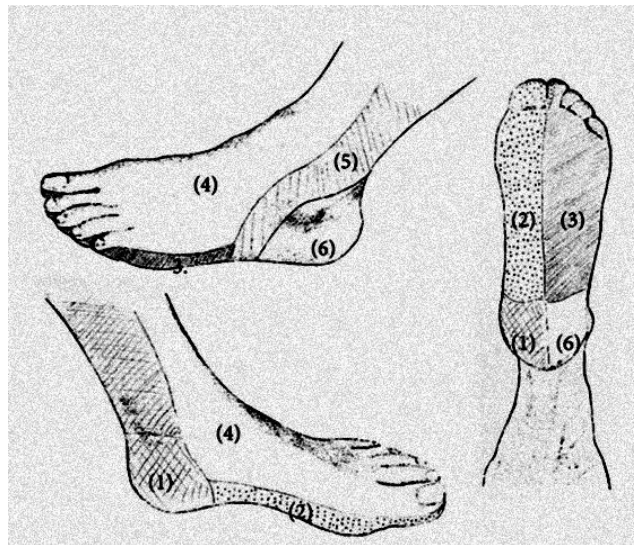


Рисунок 1 – Ангиомы стопы и голени

Диабетическая нейропатия вызывается преимущественно действием длительной гипергликемии на нервные клетки. Возникающая *дистальная сенсорная полинейропатия* приводит к снижению чувствительности (тактильной, температурной, болевой), что в свою очередь значительно снижает защитную реакцию от внешних повреждающих факторов и провоцирует возникновение гнойных осложнений (таблица 2) [16–18, 23, 95, 103, 104, 121, 166, 178, 216, 320].

Таблица 2 – Наиболее часто выделяемые микроорганизмы у больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы

Облигатные анаэробы	Факультативные анаэробы	Аэробы
<i>P. melaninogenica</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Peptococcus</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp.	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus haemolyticus</i> <i>Enterococcus</i> spp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Моторная дистальная полинейропатия ведет к деформации стоп, тем самым увеличивается плантарное давление, что является одним из основополагающих факторов развития нейропатической язвы [70, 134, 245].

Автономная нейропатия приводит к формированию ряда патологических изменений кожи и возникновению вазомоторных нарушений [70, 139]. В результате происходит снижение защитных свойств кожи, появляется склонность их к травматизации. Также в результате возникающего артериовенозного шунтирования происходит деминерализация костных структур и дальнейшее развитие нейроостеоартропатии [3, 53, 62, 70]. Диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко) – редкое, но крайне тяжелое осложнение сахарного диабета, когда любой провоцирующий фактор (травма, хирургическое вмешательство) приводит к дисбалансу активности остеобластов и остеокластов и запуску интенсивного остеолита, что при неадекватном лечении становится причиной необратимой инвалидизации [70, 169, 171, 250, 303].

В зависимости от степени выраженности поражения сосудистого русла и нервов выделяют различные формы диабетической стопы: нейропатическую (60–75 %), ишемическую (5–10 %) и нейроишемическую (20–30 %) [70]. Также существуют классификации диабетической стопы в зависимости от степени хронической артериальной недостаточности (Фонтейна – Лериша – Покровского), стадии диабетической нейропатии (Dyck), наличия факторов, которые влияют на заживление раны (PEDIS), и другие [33, 70, 274, 281].

Таким образом, высокий процент осложненного течения диабетической стопы, тяжесть развивающихся осложнений и трудность их лечения делают необходимым проведение как можно более ранней и точной диагностики возникающих патологических процессов [70, 107, 120, 151, 153, 154, 157, 223, 285].

1.3. Диагностика осложненного течения синдрома диабетической стопы

1.3.1. Радионуклидные методы в диагностике воспалительных процессов у больных с СДС

Общие принципы радионуклидной диагностики воспалительных процессов

Радионуклидные методы широко применяются в диагностике воспалительных процессов различной локализации, в том числе и у больных с СДС, и в ряде случаев считаются «золотым» стандартом исследования [49, 113, 162, 246, 249, 251, 269]. Принцип методов радионуклидной диагностики основан на внешней радиометрии излучения, исходящего из органов и тканей после введения радиофармацевтических препаратов (РФП) непосредственно в организм пациента [49]. С целью диагностики воспалительных процессов используются РФП, способные аккумулироваться в очагах воспаления по различным механизмам [49, 269]. Исходя из механизма накопления, РФП могут регистрировать различные патофизиологические процессы, которые сопровождают воспаление, вплоть до непосредственной визуализации бактериального агента (таблица 3) [85, 94, 141, 144, 145, 156, 158, 168, 196, 202, 220, 246].

Особенности протекания воспалительных процессов при СДС и необходимость в первую очередь визуализации гнойного воспаления ограничивают спектр используемых индикаторов, исключая, в частности, препараты для визуализации активации эндотелиальных клеток и апоптоза [246].

Таблица 3 – Группы радиофармацевтических препаратов, направленных на индикацию воспалительных процессов

Группа препаратов	Радионуклиды		Примеры препаратов
	ОФЭКТ	ПЭТ	
1. Визуализация бактериальных агентов			
1.1. Меченые антибиотики	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	^{18}F ^{11}C	Ципрофлоксацин
1.2. Антимикробные пептиды	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	^{18}F ^{68}Ga	Антимикробный пептид ubiquicidin (UBI) и его фрагменты (18-35, 29-41, 30-41, 28-41, 31-38) Человеческий лактоферрин (hLF)
1.3. Меченые моноклональные антитела (MoAb) и F(ab') ₂ фрагменты	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ^{131}I	^{18}F ^{124}I	Моноклональные антитела (MoAb) и F(ab') ₂ Фрагменты против гликопротеинов клеточной мембраны Candidaalbicans
2. Визуализация активации эндотелиальных клеток			
2.1. Антитела к E-селектину	^{111}In $^{99\text{m}}\text{Tc}$	—	Фрагмент антитела (1.2B6F(ab') ₂), полученный из анти-E-селектина MoAb
3. Визуализация отека			
3.1. Человеческие поликлональные иммуноглобулины (HIG)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ^{111}In	—	HIG
3.2. Комплексы авидин-биотин	^{111}In	—	Авидин-биотин
3.3. Меченые нанокolloиды	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	—	Нанокolloид
3.4. Неспецифические индикаторы	^{67}Ga ^{111}In ^{199}Tl / ^{201}Tl	—	^{67}Ga -цитрат, ^{111}In -цитрин, ^{199}Tl -хлорид, ^{201}Tl -хлорид

Группа препаратов	Радионуклиды		Примеры препаратов
	ОФЭКТ	ПЭТ	
4. Визуализация клеточной инфильтрации			
4.1. Меченые лейкоциты	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ^{111}In	^{18}F	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМРАО, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -коллоид серы, ^{111}In -оксин ^{111}In -трополонат, ^{18}F - ФДГ
4.2. Меченые моноклональные антитела (MoAb) и F(ab')2 фрагменты	$^{99\text{m}}\text{Tc}$		$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - BW250/183, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -SSEA-1 (LeuTech®) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sulesomab (Leukoscan®)
4.3. Меченые медиаторы воспаления (цитокины)	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ^{111}In ^{123}I	^{18}F	^{123}I -антагонист рецептора интерлейкина 1, ^{123}I -интерлейкин 8, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -интерлейкин 8, ^{18}F -интерлейкин 2
5. Визуализация апоптоза			
5.1. Аннексин	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ^{111}In	^{18}F ^{68}Ga ^{11}C ^{124}I	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Annexin-V

Все вышеперечисленные методы диагностики обладают рядом достоинств и недостатков, а также характеризуются различными показателями диагностической эффективности. В диагностике гнойных осложнений СДС преимущество отдается высокоспецифичным методам исследования, однако в клинической практике широко используются и неспецифические индикаторы воспаления, направленные в первую очередь на индикацию патологического процесса [49]. Таким образом, на данный момент не существует единой точки зрения относительно метода выбора при радионуклидном исследовании пациентов с гнойными воспалительными процессами, в том числе и больных СД.

Остеосцинтиграфия

Остеосцинтиграфия является наиболее распространенным в отечественной медицине способом радионуклидного исследования больных с гнойными

воспалительными процессами, обеспечивая в первую очередь топическую диагностику поражения [49, 65, 124, 309]. Принцип данного метода основан на способности остеотропных РФП избирательно накапливаться в костной ткани и фиксироваться в повышенных концентрациях в патологически измененных участках с более интенсивным кровотоком и минеральным обменом, чем в здоровой костной ткани [49]. Механизм аккумуляции индикатора при этом исследовании приводит к крайне низким показателям его специфичности. С целью повышения специфичности метода предложено использование разновидности остеосцинтиграфии – трехфазной сцинтиграфии, учитывающей, помимо состояния костей, магистральный кровоток и перфузию мягких тканей [142]. Критериями наличия внутрикостного воспаления (по А.Н. Maurer) при использовании данной методики являются усиление кровотока на стороне поражения в артериальную фазу исследования и увеличение/соответствие площади накопления РФП в мягких тканях по сравнению с костной. Тем не менее, даже при использовании трехфазного исследования встречается большое количество ложноположительных результатов, обусловленных прежде всего остеоартропатией, вызванной нарушением нейротрофики у пациентов с нейропатической и смешанной формами СДС. Так, по данным различных авторов, показатели специфичности метода колеблются в диапазоне от 27 до 78 % в зависимости от используемой выборки пациентов (таблица 4) [65, 89, 124, 206, 247, 270, 309, 321].

Крайне низкие показатели специфичности метода ставят под сомнение целесообразность его использования с целью выявления гнойно-некротических изменений при СДС [65, 89, 124, 206, 270, 309, 321]. Однако данная методика обладает и рядом преимуществ. Прежде всего это комплексная оценка кровотока, состояния костей и мягких тканей, а также относительно высокая анатомическая разрешающая способность в визуализации костей, что является важным при отсутствии гибридной диагностической аппаратуры [49].

Способность индикатора аккумулироваться при диабетической остеоартропатии (стопа Шарко) пропорционально активности процесса

предлагается рядом авторов использовать для ранней диагностики этого патологического состояния и последующего контроля лечения [309].

Таблица 4 – Показатели диагностической эффективности остеосцинтиграфии в выявлении гнойных осложнений СДС по данным различных авторов

Исследование	n	Чувствительность, %	Специфичность, %
Seldin, JNM 1985	30	94	79
Maurer, Radiology 1986	13	75	59
Shults, Am J Surg 1989	25	67	43
Keenan, Arch Int Med 1989	77	100	38
Larcos, AJR 1991	51	93	43
Newman, JAMA 1991	41	69	39
Harvey, JFAS 1997	31	91	40
Blume, JFAS 1997	27	75	29
Palestro, JFAS 2003	25	90	27
Завадовская, Радиология-практика 2012	76	95	67
Christopher, RSNA 2012	24	100	38
Fosbol, ClinPhysiolFunct Imaging 2017	90	88	78

Таким образом, на данный момент не существует единой позиции о необходимости и целях использования остеосцинтиграфии в диагностическом алгоритме при осложненном течении СДС.

Сцинтиграфия с мечеными in vitro лейкоцитами

Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами относится к специфическим методам индикации воспалительных процессов, получившим наиболее широкое применение в мировой клинической практике [188, 189, 194, 204, 205, 226, 286]. Ряд авторов считают данную методику «золотым» стандартом индикации воспалительных процессов [168, 246]. Преимуществом сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами по сравнению с другими методами ядерной медицины считается высокая диагностическая эффективность метода в индикации воспалительных процессов не только инфекционной, но и неинфекционной природы [26, 168, 212, 246]. Однако в случае СДС данное преимущество оборачивается недостатком, так

как зачастую требуется дифференциальная диагностика между гнойными и асептическими воспалительными процессами, имеющими схожую клинико-рентгенологическую картину. К недостаткам метода также относят его трудоемкость и инвазивность вследствие необходимости манипуляций с кровью в стерильных условиях, двукратного контакта с веной пациента, проведения контроля качества мечения лейкоцитов [168]. С целью снижения количества манипуляций при проведении процедуры мечения лейкоцитов, а также уменьшения возможности контаминации компонентов крови пациента с 2008 года начали появляться наборы, например LEUKOKIT, для мечения лейкоцитов в закрытых условиях [89].

В качестве агентов для мечения лейкоцитов наиболее часто используются соединения на основе ^{99m}Tc , в частности гексаметиленпропиленаминоксим (ГМПАО), внедренный в клиническую практику в 1988 году [124, 246]. При использовании ГМПАО 70–80 % препарата связывается с гранулоцитами. Рядом авторов предлагается изолированно метить гранулоциты крови с целью снижения присутствия свободного РФП в кровяном пуле на меченых лимфоцитах и отдельных эритроцитах [246].

Большинством исследователей указанная методика оценена как высокочувствительная, данные же о специфичности диагностической процедуры расходятся в зависимости от количества проведенных исследований, выборки пациентов и используемой аппаратуры [159, 161, 191, 246] (таблица 5).

Основными причинами снижения специфичности методики являются недостаточное анатомическое пространственное разрешение и способность меченых лейкоцитов аккумулироваться в участках асептически протекающих процессов при стопе Шарко из-за повышенной гемопозитической активности костного мозга [246]. Ряд авторов, в частности Nasser S. Ballani, предлагают использовать количественную оценку полученных результатов с целью определения наличия именно гнойного воспалительного процесса [307]. Другими авторами для дифференциальной диагностики гнойного воспаления и острой диабетической остеоартропатии предлагается сочетанное использование

сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами и сцинтиграфии костного мозга [123]. Критерием наличия гнойного воспалительного процесса при этом будет являться патологическая аккумуляция меченых лейкоцитов при отсутствии сцинтиграфических признаков повышения активности костного мозга [123]. Острая диабетическая остеоартропатия будет характеризоваться гиперфиксацией как меченых лейкоцитов, так и индикатора активности костного мозга.

Таблица 5 – Показатели диагностической эффективности сцинтиграфии с мечеными ^{99}Tc -ГМПАО лейкоцитами в выявлении гнойных осложнений СДС по данным различных авторов

Исследование	n	Чувствительность, %	Специфичность, %
Johnson, Foot Ankle Int 1996	22	100	70
Harvey, J Foot & Ankle Surg 1997	52	86	90
Blume, J Foot & Ankle Surg 2003	27	90	86
Devillers, Eur J Nucl Med 1998	56	88	97
Poirier, Diabetes Metab 2002	83	93	97
Love, EANM 2008	14	80	89

К незначительному повышению специфичности метода может привести комплексная оценка данных сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами и трехфазной сцинтиграфии, о чем сообщает в своих работах Palestro C.J. [246, 313] (таблица 6).

Менее распространено мечение лейкоцитов с использованием ^{111}In -оксина (внедрен с середины 1970-х годов), что обусловлено его меньшей доступностью, в том числе экономической, и большей лучевой нагрузкой. Показатели диагностической эффективности данной методики несущественно отличаются от результатов, полученных с применением ГМПАО [122, 160, 206, 217, 221, 313] (таблица 7).

Таким образом, на современном этапе отдается предпочтение мечению лейкоцитов ^{99}Tc -ГМПАО в большинстве клинических случаев, в том числе и при

СДС, тогда как ^{111}In -оксин рекомендуется применять только с целью выявления заболеваний почек и кишечника из-за низкого физиологического накопления РФП в данных органах, что связано с особенностями его метаболизма [168].

Таблица 6 – Показатели диагностической эффективности трехфазной сцинтиграфии и сцинтиграфии с меченными $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО лейкоцитами в выявлении гнойных осложнений СДС (Palestro, JFAS, 2003)

Метод исследования	n	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -меченые лейкоциты	25	80	67	72
Трехфазная сцинтиграфия	25	90	27	52
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -меченые лейкоциты + трехфазная сцинтиграфия	25	80	75	80

Таблица 7 – Показатели диагностической эффективности сцинтиграфии с меченными ^{111}In лейкоцитами в выявлении гнойных осложнений СДС по данным различных авторов

Исследование	n	Чувствительность, %	Специфичность, %
Maurer, Radiology 1986	13	75	89
Schauwecker, J Nucl Med 1989	35	100	83
Keenan, Arch Int Med 1989	77	100	78
Larcos, AJR 1991	51	79	78
Newman, JAMA 1991	41	89	69
Palestro, J Foot & Ankle Surg 2003	25	80	67
Christopher, RSNA 2012	24	100	77

В литературе в небольшом количестве встречаются сообщения о применении коллоидных комплексов для мечения лейкоцитов [26, 32]. Способность коллоидов поглощаться клетками белой крови широко известна и используется для проведения исследований лимфатической системы [240]. Имеются данные, что

мечение лейкоцитов коллоидными комплексами происходит преимущественно путем фагоцитоза, однако не исключается и механизм адгезии. Для меченых лейкоцитов рекомендуется использовать коллоидные комплексы диаметром от 0,1 до 5 микрон. Ограничением для использования лейкоцитов, меченных коллоидными комплексами, являются воспалительные заболевания брюшной полости и нижнего этажа грудной полости, так как в норме в печени и селезенке накапливается значительная часть введенного РФП [32]. Использование коллоидов, поглощаемых преимущественно активированными тканевыми или циркулирующими макрофагами, позволяет улучшить диагностику хронически и латентно протекающих воспалительных процессов, что достаточно актуально для пациентов, страдающих сахарным диабетом [26, 32]. В отечественной клинической практике коллоидные комплексы были впервые применены для меченых лейкоцитов с целью выявления ревматологических заболеваний, имеется также опыт по использованию данных РФП в диагностике гнойных воспалительных процессов костно-суставной системы [26].

В 2006 году группой под руководством Dumarey N. в качестве агента для меченых лейкоцитов было предложено использовать ^{18}F -ФДГ [201]. Среди исследуемых пациентов присутствовали и больные с СДС. По результатам исследования авторы обращают внимание на ряд преимуществ использования ПЭТ с ^{18}F -ФДГ-меченых лейкоцитов по сравнению с классическим исследованием с ^{18}F -ФДГ при сохранении присущей ПЭТ высокой разрешающей способности, скорости объемного сканирования и возможности расчета SUV (стандартизированного уровня накопления радиофармпрепарата). В частности, к преимуществам отнесено отсутствие физиологической гиперфиксации индикатора в головном мозге, сердце, костном мозге и других органах, что открывает возможность для их детальной оценки. Также отмечается свойство препарата интенсивно накапливаться в гранулоцитах, что способствует выявлению острых воспалительных процессов. Последующее исследование Rastogi A. et al. подтвердило высокие диагностические показатели ПЭТ с

^{18}F -ФДГ-мечеными лейкоцитами в выявлении гнойных воспалительных процессов на фоне стопы Шарко [319].

Сцинтиграфия с мечеными in vitro лейкоцитами

Имеющиеся технические сложности в выполнении in vitro процедуры мечения лейкоцитов привели к созданию агентов, способных связываться с лейкоцитами in vivo. На первом этапе к таким агентам относились мышинный моноклональный иммуноглобулин G1 (Besilesomab), который связывается с неспецифическим кросс-реактивным антигеном-95, присутствующим на нейтрофилах, и мышинный моноклональный иммуноглобулин M (Fanolesomab), который связывается с рецепторами CD15, присутствующими на лейкоцитах [108, 227, 297]. Поскольку существенным недостатком моноклональных антител является иммуногенность, то есть образование в ответ на их введение нейтрализующих антител (НАМА – человеческих антимышиных антител), в дальнейшем пришли к использованию их фрагментов [227, 297]. В частности, синтезирован препарат Sulesomab, который представляет собой фрагмент мышинового моноклонального антитела IgG1, связывающийся с кросс-реактивным антигеном-90, присутствующим на лейкоцитах. Механизмы поглощения индикатора включают связывание с циркулирующими в крови нейтрофилами, а также проникновение через капиллярные мембраны и связывание с лейкоцитами, уже присутствующими в месте инфекции [125, 235]. Несмотря на относительную простоту выполнения исследований с вышеописанными препаратами и низкую лучевую нагрузку, авторы отмечают длительное высокое накопление индикатора в сосудистом русле, мешающее визуализировать мелкие кости, а полученные данные о невысокой специфичности предложенных методик не позволили рассматривать их как оптимальные в диагностике остеомиелита у больных с СДС (таблица 8) [125, 126, 150, 227, 297, 316].

Таблица 8 – Показатели диагностической эффективности методик мечения лейкоцитов *in vivo* в выявлении гнойных осложнений СДС

Метод исследования	n	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
⁹⁹ Tc- Besilesomab (Dominguez-Gadea, Nucl Med Commun 1993)	25	93	78	84
^{99m} Tc-Fanolesomab (Palestro, J Foot & Ankle Surg 2003)	25	90	67	72
^{99m} Tc-Sulesomab (Harwood, Clin Infect Dis 1999)	122	91	56	80

Сцинтиграфия с мечеными антибиотиками

Теоретические предпосылки для использования меченых антибиотиков с целью диагностики инфекционных процессов были получены в 1980-е годы. Считалось, что меченый антибиотик должен метаболизироваться бактериями, присутствующими в очаге инфекции, следовательно, накапливаться пропорционально количеству присутствующих микроорганизмов. Таким образом, сцинтиграфия с данными РФП может не только локализовать инфекционный процесс, но и дифференцировать асептическое и гнойное воспаление [168, 246]. Среди антибиотиков с целью мечения наиболее часто используется фторхинолоновый антибиотик ципрофлоксацин, меченный ^{99m}Tc [49, 82, 317]. Однако исследования по применению этой группы препаратов в случае СДС показали неоднозначные результаты. В частности, Palestro et al. сообщили, что данный препарат является менее точным по сравнению с мечеными лейкоцитами [246]. Более поздние исследования Dutta et al. 25 больных с подозрением на гнойный процесс у пациентов с СДС выявили 66,7 % специфичность, 85,7 % чувствительность и 72 % точность метода [209]. Причиной невысоких диагностических показателей меченых антибиотиков является значительный неспецифический компонент в их аккумуляции [246].

Сцинтиграфия с неспецифическими индикаторами воспаления

Неспецифические индикаторы воспаления достаточно распространены в клинической практике. К достоинствам таких методик относятся большая экономическая доступность, простота выполнения и интерпретации исследований, а также высокая чувствительность. Однако механизм аккумуляции индикатора преимущественно в зонах повышенного кровотока и сосудистой проницаемости определяет низкую специфичность исследований [66, 67, 87, 265].

Наиболее распространенным и давно используемым РФП для неспецифической индикации воспаления является ^{67}Ga -цитрат. К достоинством ^{67}Ga -цитрата относится активный захват его лимфоцитами, что делает методику более специфичной и позволяет успешно диагностировать хронические воспалительные процессы. Тем не менее опыт изолированного применения данного индикатора в диагностике гнойных осложнений при СДС показал отсутствие каких-либо существенных диагностических преимуществ перед специфическими методиками, в частности сцинтиграфией с мечеными лейкоцитами [204, 265].

Место ^{67}Ga -цитрата в диагностическом алгоритме поиска гнойных осложнений у пациентов с СДС определено в работе Aslangul et al. [156]. В этом исследовании, выполненном с участием 55 пациентов, показано успешное использование ^{67}Ga -цитрата в качестве индикатора наличия патологического процесса. Всем пациентам с гиперфиксацией РФП в зоне предполагаемого воспаления проводилась пункционная биопсия костной ткани, которая позволяла в большинстве случаев исключать имеющиеся ложноположительные результаты. Чувствительность и специфичность этого комбинированного метода составили 88,0 % и 93,6 % соответственно.

Единичные публикации встречаются об использовании другого неспецифического индикатора воспалительных процессов – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -наноколлоида [87]. Характер его накопления (фиксация в клетках ретикулоэндотелиальной системы) позволяет проводить исследование костного мозга, что может быть использовано для дифференциальной диагностики гнойных и нейропатических

изменений у пациентов с СДС. В исследовании Remedios et al. получены данные о 100 % чувствительности и 60 % специфичности метода и предложено изучить возможность использования сцинтиграфии с нанокolloидами в качестве альтернативы МРТ. Однако в дальнейшем эта методика не нашла широкого применения и в настоящий момент используется только в качестве дополнительного исследования в комплексе со сцинтиграфией с мечеными лейкоцитами [87].

В отечественной медицине имеется опыт использования ^{199}Tl -хлорида с целью диагностики воспалительных заболеваний костной системы, в том числе и у пациентов с СДС. Считается, что преимуществом данного РФП является то, что неспецифический механизм его поглощения в очаге гнойной инфекции дополняется захватом этого вещества клетками воспалительного ряда в тканях с повышенным метаболизмом [174, 294, 300]. В работах Завадовской В.Д. и соавт. показаны высокие диагностические возможности данной методики в случае установления факта наличия гнойного воспаления в стопах. Однако при необходимости установления внутрикостной/внекостной локализации воспаления специфичность метода значительно падает, что обусловлено крайне низким его анатомическим разрешением [66, 67]. В итоге показатели диагностической эффективности сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом в выявлении остеомиелита, по сообщению авторов, составили: чувствительность – 87,5 %, специфичность – 88,8 %, точность – 88,2 %.

Применение других неспецифических индикаторов воспаления, таких как ^{201}Tl -хлорид, меченые липосомы, меченые комплексы «авидин-биотин», у пациентов с СДС практически не изучено.

Сцинтиграфия с мечеными антимикробными пептидами

Несмотря на решенную на мировом уровне проблему дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний и других патологических состояний, вопрос дифференцирования септического и асептического воспалительных процессов остается открытым. На сегодняшний момент наиболее перспективной

группой препаратов для выявления гнойных воспалительных процессов являются меченые антимикробные пептиды. Большинство из них является катионами и взаимодействует с отрицательно заряженными бактериальными фосфолипидами или с другими веществами, присутствующими на поверхности бактерий [308, 310]. Они продуцируются главным образом макрофагами и гранулоцитами и проникают через бактериальную мембрану, вызывая гибель бактерий [310]. Механизм действия основан на различиях мембран клеток человека и бактерий [298, 310]. Наиболее изученным с точки зрения возможности использования в ядерной медицине является антимикробный пептид ubiquicidin (UBI) и его фрагменты (18-35, 29-41, 30-41, 28-41, 31-38) [100, 242, 268]. Впервые сообщение об обнаружении данного агента было опубликовано в 1999 году учеными из Голландии под руководством Р. Niemstra [310]. А уже в 2000 году также голландские ученые Welling M. et al. произвели успешную попытку дифференцирования гнойного и асептического процессов с помощью различных фрагментов UBI, меченных ^{99m}Tc [298]. Последующее изучение данного пептида позволило выявить, что оптимальное время сканирования после введения индикатора должно составлять комфортные для врача и пациентов 30 минут и что он практически не имеет участков физиологической гиперфиксации (за исключением органов мочевыделительной системы, участвующих в его элиминации) [298].

Сложность синтеза этого перспективного индикатора воспаления обуславливает незначительный объем научных данных об эффективности его использования, однако в большинстве имеющихся публикаций сообщается о 100 % чувствительности и специфичности метода. Так, Saeed S. et al., применяя наиболее распространенный фрагмент UBI 29-41 с целью диагностики остеомиелита у 65 больных с СДС, получили максимальные показатели чувствительности и специфичности метода [318]. Особенностью исследования было сочетанное применение сцинтиграфии с антимикробным пептидом и трехфазной сцинтиграфии, служащей для визуализации анатомии стопы.

В то же время вышедшая в 2008 году работа Salber D. et al. не подтвердила существование единственного специфического механизма накопления индикатора в зоне гнойного воспаления, следовательно, по мере накопления клинического материала произойдет снижение диагностических показателей метода [128].

Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой

Позитронно-эмиссионная томография имеет ряд существенных преимуществ перед классическим радионуклидным исследованием. Одно из наиболее значимых заключается в том, что данная методика позволяет получать качественные томографические изображения с высоким пространственным разрешением, обеспечивая более точную локализацию патологического процесса. Другим преимуществом является возможность точной количественной оценки обнаруженных изменений, что может быть использовано для дифференциальной диагностики сходных по лучевой картине патологических процессов [88, 188, 249, 305].

Наиболее распространенной и изученной, в том числе и применительно к возможности использования при СДС, является методика с применением ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (ФДГ). ФДГ представляет собой небольшую молекулу, которая достаточно быстро проникает в пораженные области даже на фоне плохого кровоснабжения [246, 248]. Диагностическая процедура более простая и занимает гораздо меньшее время по сравнению с методикой меченая лейкоцитов. Также для ФДГ характерно невысокое накопление в дегенеративно-дистрофических процессах и достаточно быстрое исчезновение гиперфиксации индикатора в зонах травматических повреждений [168, 246]. Однако, несмотря на существенные теоретические преимущества ПЭТ с ФДГ по сравнению с другими радионуклидными методами исследования, результаты клинического применения данной методики у пациентов с осложненным течением СДС крайне противоречивы. Так, сообщается как о крайне высоких, так и о недопустимо низких диагностических показателях (таблица 9) [112, 163, 237, 314].

Таблица 9 – Показатели диагностической эффективности позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в выявлении гнойных осложнений СДС

Исследование	n	Чувствительность, %	Специфичность, %
Schwegler, J Intern Med, 2008	20	29	92
Nawaz, Mol Imaging Biol, 2010	110	81	93
Familiari, J Nucl Med, 2011	13	43	67
Kagna, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012	39	100	92
Yang, Nucl Med Commun, 2016	48	88.3	96,8

Противоречивость полученных результатов не позволяет однозначно рекомендовать данную методику в качестве стандарта лучевой диагностики гнойных поражений стоп у больных с СДС. Среди причин неоднородности результатов исследований выделяют различия в технике выполнения процедуры (сроки сканирования, оборудование), разную степень поражения магистрального кровотока у пациентов, различную выраженность полинейропатии, которая может препятствовать поглощению индикатора, наличие хронических травм из-за неправильно подобранной обуви [93, 249–251]. Одной из важнейших причин, которая теоретически может повлиять на достоверность результатов исследования, является степень контроля за уровнем сахара в крови [93, 178]. В работе Schwegler et al. высказывается предположение о возможном снижении костного поглощения ФДГ из-за резистентности к инсулину [314]. В то же время в более поздней работе Yang H. et al., в которой целенаправленно изучались результаты ПЭТ с ФДГ при различных уровнях гликемии, показано, что умеренное повышение уровня глюкозы в сыворотке не оказывает отрицательного влияния на точность результатов в выявлении остеомиелита у пациентов с СДС [237].

Таким образом, требуется дальнейшее углубленное изучение целесообразности использования ПЭТ с ФДГ у данной группы пациентов с

большими объемами диагностических случаев, а также с учетом недостатков предыдущих исследований. Кроме того, неоднозначны и требуют дополнительной проработки данные о необходимости использования SUV (стандартизированного уровня накопления радиофармпрепарата) [112, 187].

1.3.2. Компьютерная томография в диагностике воспалительных процессов у больных с СДС

Вопрос о целесообразности применения компьютерной томографии в диагностике осложненного течения синдрома диабетической стопы не имеет однозначного ответа. Компьютерная томография может успешно использоваться для диагностики инородных тел в диабетической стопе, даже таких, которые традиционно считаются рентгенопрозрачными [185, 226]. Также компьютерная томография более чувствительна по сравнению с рентгеновским исследованием в выявлении периостита, костных секвестров и наличия газа в мягких тканях и костях, что позволяет проводить раннюю диагностику [185, 226]. В то же время необходимость использования контрастных веществ, в особенности с целью оценки состояния мягких тканей, значительно ограничивает область применения компьютерной томографии именно у больных СД из-за высокого риска развития контрастиндуцированной нефропатии и возникновения аллергических реакций [97]. Вышеперечисленное привело к тому, что возможности КТ в данной области исследований не достаточно изучены, а сам метод не входит в рекомендованные для применения.

Однако КТ широко применяется как методика, позволяющая визуализировать анатомию стопы в гибридных радионуклидных исследованиях, таких как ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ [197, 214, 284, 291, 292].

1.3.3. Магнитно-резонансная томография в диагностике воспалительных процессов у больных с СДС

Магнитно-резонансная томография является одной из наиболее изученных методик, применяемых у пациентов с СДС. Данный метод большинством авторов отнесен к наиболее точным, а в ряде случаев считается «золотым» стандартом лучевой диагностики осложненного течения СДС [31, 46, 92, 120, 182, 185, 222, 228, 232, 256, 277, 280].

Одними из основных преимуществ магнитно-резонансной томографии являются возможность визуализировать состояние мягких тканей и костного мозга без использования контрастных веществ, а также способность визуализировать и точно локализовать гнойные осложнения [31, 46, 234, 273, 296]. Считается, что МРТ – это метод выбора при планировании объема оперативных вмешательств у данного контингента больных. В исследовании Jbara M. et al. показано, что использование МРТ перед оперативным вмешательством не приводит к уменьшению риска реампутаций, но достоверно связано со снижением послеоперационной смертности [165, 282, 289, 306].

У пациентов с СДС в диагностическом процессе используются различные импульсные последовательности: T1, T2, STIR, T1-FSat, T2-FSat (таблица 10) [31, 36, 46, 69, 74, 120, 182, 184, 185, 231, 256].

Таблица 10 – Использование импульсных последовательностей при проведении МРТ у пациентов с СДС

Импульсная последовательность	Цель использования
T1	Анатомическая визуализация
T2	Визуализация жидкостных структур
STIR	Визуализация отека
T1-FSat	Улучшение визуализации контрастных исследований
T2-FSat	Визуализация отека

Несмотря на значительные преимущества перед другими лучевыми методами исследования, для МРТ характерны и существенные недостатки. Этот вид

исследования имеет множество ограничений и не показан пациентам с кардиостимуляторами, инсулиновыми насосами, ферромагнитными или электронными имплантатами среднего уха, большими металлическими имплантатами, ферромагнитными осколками, кровоостанавливающими клипсами сосудов головного мозга и т.п., а также при клаустрофобии [210].

Также сообщается о наличии ложноположительных результатов применительно к диагностике воспалительного процесса в диабетической стопе, обусловленных сложностью дифференциальной диагностики отека костного мозга и собственной воспалительной инфильтрации [181, 203, 324]. Причинами асептического отека костного мозга могут быть диабетическая нейропатия (в частности, стопа Шарко), переломы, остеонекроз [171, 181, 203, 259]. Литературные данные о диагностической эффективности МРТ в оценке осложненного течения СДС однозначно свидетельствуют о высокой чувствительности метода, однако специфичность его колеблется от близких к максимальным значений до неприемлемых величин (таблица 11) [31, 46, 116, 127, 163, 164, 171, 181, 200, 203, 259]. Указанные разногласия, вероятно, вызваны различной выборкой пациентов, поэтому требуется дальнейшее детальное изучение возможностей метода.

Таблица 11 – Показатели диагностической эффективности МРТ в выявлении гнойных осложнений СДС

Исследование	n	Чувствительность, %	Специфичность, %
LaFontaine J., Wounds, 2016	58	87	37
Nawaz A., Mol Imaging Biol, 2010	94	91	78
Dinh M.T., Clin Infect Dis, 2008	Метаанализ	90	79
Chow I., Pharmacoeconomics. 2008	Метаанализ	82	80

Таким образом, несмотря на широчайшие возможности МРТ в визуализации патологических изменений стоп, сегодня в качестве основных критериев дифференциальной диагностики гнойных и нейропатических изменений рекомендуется использовать клинические данные о локализации процесса (для гнойных поражений не характерно расположение в области предплюсны), а также оценивать наличие язвы, примыкающей к кости (для СДС характерно контактное распространение процесса из мягких тканей в кость) и ряд других неспецифических параметров (таблица 12) [301].

По мере технического развития МРТ появляются данные о применении новых технологий сканирования для повышения ее диагностических показателей. В частности, разрабатываются методики дополнительного использования количественной оценки диффузно-взвешенного режима (DWI) и динамического контрастного усиления, однако, несмотря на полученные хорошие результаты, пока еще не достаточно данных о целесообразности использования этой методики.

Таблица 12 – Дифференциальная диагностика остеомиелита и остеоартропатии по данным МРТ

Критерий	Остеомиелит	Остеоартропатия
Изменение сигнала костного мозга	Высокий сигнал на T2 и STIR. Низкий T1. Усиливается при контрастировании	Острый процесс: имитирует остеомиелит. Хронический процесс: нормальный или низкий сигнал на T1 и T2
Модель отека костного мозга	Как правило, затрагивает одну кость с диффузным вовлечением костного мозга	Преимущественно периартикулярное и субхондральное расположение
Распространенность	Локально	Несколько вовлеченных костей и суставов
Типичная локализация	Зоны нагрузки	Средние отделы стопы
Деформация стоп	Не характерна	Характерна
Изменения мягких тканей	Прилегающая язва	Отсутствие язвенных дефектов, возможен диффузный отек

Другую современную методику – магнитно-резонансную спектроскопию – Carlos Cabal-Mirabal et al. успешно использовали для оценки метаболического ответа на проводимую противовоспалительную терапию [267].

Широкие возможности МРТ в анатомической визуализации нашли свое отражение также в гибридных аппаратах ПЭТ/МРТ, в том числе при диагностике пациентов с СДС [186, 257].

1.3.4. Гибридные методы визуализации в диагностике воспалительных процессов у больных с СДС

При анализе диагностических возможностей лучевых методов исследования можно сделать вывод о преимуществе радионуклидных методов в выявлении патологических процессов [81, 180]. Это преимущество следует из принципа получения радионуклидных изображений, основанного на использовании радиофармацевтических препаратов, которые выявляют патологию на молекулярном уровне [106, 168, 175, 275]. Следовательно, данные методики обладают большей специфичностью, могут использоваться для динамического наблюдения за течением патологического процесса [140, 168]. Также немаловажным фактом является то, что метаболические изменения часто предшествуют анатомическим изменениям на несколько дней или даже недель [140].

Вместе с тем для всех методов ядерной медицины характерна низкая анатомическая разрешающая способность, которая зачастую приводит к значительному снижению диагностических показателей [140].

С целью улучшения визуализации анатомических структур в сцинтиграфической диагностике на первом этапе были разработаны принципы получения объемных изображений. Первое описание принципа получения таких данных было опубликовано Куллом и Эдвардсом в 1963 году [218]. В 1967–74 годах появились публикации о получении томографических изображений с использованием вращающихся кресел [140]. В 1977–80 годах появились первые

аппараты с использованием вращения детекторов вокруг изучаемого объекта (одnofотонная эмиссионная компьютерная томография) [140]. В 1976 году был изготовлен первый коммерческий ПЭТ, принцип работы которого изначально предполагал объемное сканирование.

На первых этапах использования томографических методик в литературе широко отмечались их преимущества. В частности, описывается повышение чувствительности методов за счет большей разрешающей способности при сохранении в большинстве случаев их неизменной специфичности [290].

Однако по мере накопления данных сравнения планарных и объемных технологий сканирования появились противоречивые результаты. Так, например, сообщается об отсутствии преимуществ томографических исследований в выявлении аденом паращитовидных желез и оценке функциональной способности почечной паренхимы [86, 129].

Таким образом, внедрение томографических методов в ядерной медицине не смогло ликвидировать главный недостаток радионуклидных исследований, заключающийся в отсутствии дифференцировки анатомических структур. Однако получение объемных данных позволило предположить возможность гибридной визуализации, где методы ядерной медицины отражали бы патофизиологические процессы, а другие томографические методики, в частности КТ, позволяли бы визуализировать анатомические структуры. В 1990–92 годах была разработана методика ОФЭКТ, совмещенной с компьютерным томографом, а в 1999 году на рынок поступил первый коммерческий аппарат ОФЭКТ/КТ [119, 283]. Несколько позже, в 2001 году, был представлен первый коммерческий аппарат ПЭТ/КТ.

На сегодняшний момент имеется достаточно большой опыт применения гибридных исследований при различных патологических состояниях. Большинство имеющихся литературных данных, в том числе и касающихся изучения гнойных поражений костно-суставной системы, сходятся во мнении о преимуществе гибридных методов сканирования [91, 148, 168, 176] (таблица 13).

Причем доказано, что раздельное выполнение этих модальностей не может заменить гибридные методики. Например, по данным Ingui C.J. et al., имеется

значительное преимущество гибридных изображений ОФЭКТ/КТ перед диагностикой, включающей одновременный просмотр ранее выполненных ОФЭКТ- и КТ-изображений [207].

Таблица 13 – Сравнение показателей диагностической эффективности ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ в выявлении остеомиелита различных локализаций

Исследование	n	ОФЭКТ		ОФЭКТ/КТ	
		Чувствительность, %	Специфичность, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
Filippi, J Nucl Med, 2006	28	100	78	100	89
Yeddes, J Otolaryngol ENT Res 2017	13	90	100	100	100
Horger, Arch Orthop Trauma Surg. 2007	31	78	50	78	86
Bolouri, ECR, 2012	46	100	71	100	86

Наиболее важной задачей гибридных методов исследования в диагностике остеомиелита, особенно у пациентов с СДС, является дифференциация мягкотканых и костных структур, с чем успешно справляется ОФЭКТ/КТ [102, 168]. Также гибридные методики способны значительно улучшать качество полученных радионуклидных изображений с использованием коррекции аттенуации [168]. Другой немаловажной задачей ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ является оценка морфологических изменений, обнаруженных при выполнении КТ. В данной ситуации авторами показана высокая роль КТ в оценке состояния костей и ее ограниченные возможности в анализе состояния мягкотканых структур стопы [168].

К общим недостаткам ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ относят более высокую стоимость диагностического оборудования, отмечая при этом значительное сокращение в разнице стоимости ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ в последние годы [138,

168]. Также указывается на необходимость дополнительного обучения специалистов для оценки данных КТ либо привлечения дополнительных работников, обращается внимание на увеличение времени получения, обработки и оценки диагностических изображений до 400 % от исходных значений [138].

Получение пациентами дополнительной дозы облучения не считается сегодня существенным препятствием для внедрения гибридных методик исследования состояния стоп, так как величина дополнительного облучения при использовании низкодозной КТ обычно колеблется около 0,1 мЗв, а дополнительная информация, которая может быть получена в результате добавления КТ, значительно превышает риски, связанные с увеличением облучения.

К недостаткам гибридных методик, которые выявлены при исследовании пациентов с СДС, относят сложности в совмещении дистальных отделов стоп, связанные с небольшими размерами плюсневых костей и пальцев стопы, а также невозможность адекватной оценки мягкотканых структур и костного мозга [168, 199].

С внедрением в 2010 году новой гибридной методики ПЭТ/МРТ появилась возможность решить проблемы дифференцировки мягкотканых структур. На первых этапах оценки функций данного оборудования акцент был сделан на изучении заболеваний головного мозга, где результаты МРТ значительно превосходят данные КТ.

По мере развития методики стали появляться публикации о возможностях применения ПЭТ/МРТ у пациентов с СДС. Sanverdi Eser et al. в небольшой группе пациентов (n=7) использовали в качестве критерия наличия остеомиелита сочетание отека костного мозга по данным МРТ и накопление ФДГ соответствующей локализации, получив при этом 100 % чувствительность метода [208]. Glaudemans Andor W.J.M. et al. считают, что ПЭТ/МРТ по сравнению с ПЭТ/КТ потенциально может повысить точность диагностики диабетической инфекции стопы за счет улучшения дифференцирования собственно остеомиелита и суставных и мягкотканых инфекций [112]. В дополнение к

вышесказанному группа ученых под руководством Drew A. Torigian отмечает преимущества ПЭТ/МРТ в оценке состояния костного мозга и возможности мониторинга за течением заболевания [255].

На сегодняшний момент также имеются аппараты ОФЭКТ/МРТ для исследования животных и ведутся работы по созданию гибридных систем ОФЭКТ/МРТ для применения в клинической практике. Несмотря на большую разрешающую способность ПЭТ/МРТ, данные аппараты имеют потенциальное преимущество в случае создания мультимодальных контрастных веществ, в которых с фармацевтическим агентом одновременно будут соединены парамагнетики и радиоактивные метки [109].

Существует также потенциальная возможность получения любых гибридных объемных изображений ОФЭКТ/МРТ, в частности с использованием программного обеспечения рабочих станций, а также свободно распространяемого программного обеспечения. В первых публикациях (2013 год) о применении программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ отмечались высокие диагностические показатели исследуемой методики, в дальнейшем подтвержденные сравнением с другими диагностическими модальностями [199]. К недостаткам программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ относится невозможность точного совмещения дистальных отделов стоп [199]. В 2015 году Knesaurek et al. показали способ устранения данного недостатка с помощью совмещения ОФЭКТ/КТ и МРТ, где результаты КТ используются в качестве анатомических ориентиров [261].

В целом, несмотря на широкое распространение гибридных визуализирующих методик, на сегодняшний момент недостаточно изучены их возможности применительно к диагностике осложненного течения СДС, отсутствуют стандартизированные протоколы исследований и методики оценки получаемой информации.

1.3.5. Рентгеновская ангиография в диагностике нарушения кровотока у больных с СДС

Несмотря на то что в последние годы разработаны и внедрены неинвазивные способы визуализации сосудов стоп, рентгеновская ангиография сохраняет одно из ведущих мест в диагностическом алгоритме у пациентов с СДС и большинством авторов считается «золотым» стандартом [63, 98, 260, 262]. В настоящее время широко представлена разновидность рентгеновской ангиографии: цифровая субтракционная ангиография [254, 260]. Основными целями ангиографической визуализации сосудов у пациентов с СДС являются визуализация анатомического расположения сосудов стоп и оценка степени их поражения, чтобы определить пригодность для открытой или эндоваскулярной реваскуляризации [14, 54, 56]. Рентгеновская ангиография является инвазивной процедурой и обычно проводится с использованием гибкого катетера, вводимого через бедренную артерию или, предпочтительнее, дистальнее расположенные артерии [14, 29]. Перед проведением контрастной ангиографии должно быть выполнено предварительное неинвазивное сосудистое исследование с целью уточнения места доступа и уменьшения количества манипуляций катетером. Особое внимание уделяется селективному или суперселективному размещению катетера, поскольку это позволяет улучшить изображение, уменьшить дозу вводимого контраста и повысить чувствительность и специфичность процедуры [14, 29].

Преимуществами данного метода являются мгновенное построение сосудистой карты стопы, визуализация мельчайших сосудов, отсутствие существенной зависимости результатов исследования от наличия кальциноза сосудов стоп [14, 54, 56]. Также рентгеновская ангиография характеризуется тем, что она обеспечивает доступ к выполнению не только диагностических, но и лечебных сосудистых манипуляций, включая ангиопластику, атерэктомию, стентирование и тромболизис [14, 54, 56].

Цифровая субтракционная ангиография имеет ряд существенных недостатков. Прежде всего это получение плоскостных изображений, что даже при использовании полипозиционного исследования затрудняет визуализацию извитых сосудов и мешает определить гемодинамическую значимость стенозов. Кроме того, имеется существенный риск, непосредственно связанный с артериальным доступом: диссекция артерий, образование гематом, ложных аневризм, формирование артериовенозных фистул. По данным литературы серьезные осложнения встречаются в 1,7 % проводимых процедур. Важными недостатками метода применительно к больным сахарным диабетом являются необходимость седации пациента, а также возможность возникновения контрастиндуцированной нефропатии [27]. При этом пациентам с СД, обладающим высоким риском нефротоксичности, рекомендуется интенсивная гидратация перед введением контрастного вещества [14, 54, 75, 97]. Поскольку появление нефротоксичности зависит от введенной дозы вещества, важно также минимизировать использование контраста. Предварительные данные свидетельствуют, что нефротоксичность может быть дополнительно минимизирована с помощью предпроцедурной гемофильтрации у лиц с хронической почечной недостаточностью [50, 97]. Эффективность предлагаемого отдельными авторами предварительного введения антиоксидантов, выступающих в качестве защитных агентов, не подтверждается средствами доказательной медицины [50, 115].

Таким образом, цифровая субтракционная ангиография обладает рядом существенных недостатков, усугубляющихся наличием сахарного диабета, что требует поиска альтернативных методов оценки сосудистого русла. В современной литературе данная методика все чаще используется в качестве «золотого» стандарта для оценки новых, перспективных способов исследования пациентов с СДС.

1.3.6. Компьютерно-томографическая ангиография в диагностике нарушения кровотока у больных с СДС

С появлением компьютерных томографов последних поколений стало возможно внедрение компьютерно-томографической ангиографии в качестве полноценной альтернативы цифровой субтракционной ангиографии [137, 177]. Более короткое время регистрации изображения, тонкие срезы, высокое пространственное разрешение и усовершенствование многодетекторных компьютерно-томографических сканеров позволяют сканировать сосудистое дерево в ограниченный период времени с использованием небольшого количества контрастного вещества и низкой дозы облучения [137, 177]. Так, например, по данным различных авторов, в ходе технологического прогресса наблюдалось улучшение точности диагностики: чувствительность и специфичность метода возросли с 75–99 % и 83–99 % в томографах с четырьмя рядами детекторов до 98–99 % и 96–99 % соответственно для 64-срезовых томографов. При этом отмечается, что диагностические показатели методики снижаются по мере уменьшения диаметра изучаемого сосуда [177].

Учитывая как возможное замедление кровотока у больных с ишемической формой СДС, так и частое его ускорение в случае наличия гнойных осложнений, современные протоколы исследования предполагают определение времени начала сканирования с помощью тест-болюса или методики автоматического отслеживания болюса [105, 137, 143, 177].

Компьютерно-томографическая ангиография при сравнении с магнитно-резонансной ангиографией показала более высокий комфорт для пациента, большую скорость обследования, лучшее пространственное разрешение, а также способность оценивать ранее стентированные артерии [177]. По аналогии с цифровой субтракционной ангиографией компьютерно-томографическая ангиография может использоваться для составления плана сосудистого лечения больных с ишемическим поражением нижних конечностей [105, 177].

Основные недостатки метода аналогичны недостаткам рентгеновской ангиографии и заключаются в возможности возникновения контрастиндуцированной нефропатии и относительно высокой лучевой нагрузке [213]. При этом отмечается, что средняя ожидаемая продолжительность жизни пациентов, имеющих показания к выполнению данной процедуры, значительно меньше латентного периода возможного возникновения зависимых от облучения опухолевых процессов.

Таким образом, большинство авторов сходятся во мнении, что компьютерно-томографическая ангиография должна использоваться у пациентов с наличием противопоказаний к выполнению магнитно-резонансной ангиографии.

1.3.7. Магнитно-резонансная ангиография в диагностике нарушения кровотока у больных с СДС

Последние годы характеризуются существенным ростом возможностей использования магнитно-резонансной томографии. В частности, в широкой клинической практике все большее значение в визуализации анатомии сосудистого русла придается контрастной магнитно-резонансной ангиографии [63, 130–132, 146, 170, 183, 192, 193, 260, 295, 299, 325]. Данная методика приближается по диагностическим возможностям к цифровой субтракционной ангиографии, являясь при этом более выгодной экономически [79, 80, 84, 115, 253, 254, 279]. Однако имеются данные, что магнитно-резонансная ангиография уступает цифровой субтракционной ангиографии в случае исследования дистальных сосудов, а также в ситуации критической ишемии [198, 253, 254, 279]. Тем не менее ряд зарубежных медицинских центров использует эту методику перед проведением процедур реваскуляризации, отказавшись от рентгеновских методик [170, 279]. Ключевые предоперационные данные включают в себя анализ проходимости артерий стоп, информацию о наличии и выраженности коллатерального кровотока, а также точное описание целевых сосудов, подходящих для хирургического шунтирования [183]. Магнитно-резонансная

ангиография широко используется и для оценки результатов проведенной хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации [96, 104].

Анализ литературы свидетельствует о чувствительности метода в 92–100 % и его специфичности 64–99 % в выявлении нарушения сосудистой проходимости, что превышает таковые показатели для КТ-ангиографии и дуплексного ультразвукового сканирования [63, 132, 146, 170, 183, 192, 193, 260, 295, 299, 325].

К преимуществам магнитно-резонансной ангиографии можно отнести высокую скорость выполнения процедуры (менее 15 минут), выполнение исследования в амбулаторных условиях, трехмерный характер представления результатов, отсутствие артефактов от кальцинированных стенок артерий [80, 111, 264].

К недостаткам метода относятся общие ограничения для выполнения магнитно-резонансных томографических исследований, возможность возникновения нефрогенного системного фиброза (не рекомендуется прохождение исследований пациентам со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл / мин на 1,73 м²), а также тенденция к завышению степени стеноза в зонах турбулентности [31, 279]. Минимизация рисков возникновения аллергических реакций, а также нефрогенного системного фиброза возможна с использованием современных томографов со сверхвысокой напряженностью магнитного поля, позволяющих значительно снизить объем вводимого контрастного агента [31, 229, 230, 239].

Тем не менее указанные ограничения метода не являются существенными для большинства пациентов, страдающих сахарным диабетом, что позволило внедрить его в группе больных с СДС [133]. В частности, в работе Andreisek G. et al. показан высокий диагностический потенциал МР-ангиографии в оценке степени сужения артериальных сосудов нижних конечностей у больных сахарным диабетом [253]. У пациентов с диабетической стопой оценка сосудистого питания помогает определить относительный вклад неврологических и сосудистых аномалий, вызывающих патологический процесс [133].

Исследование Röhl B. et al. выявило ряд преимуществ МР-ангиографии перед цифровой субтракционной ангиографией при диагностике пациентов с синдромом диабетической стопы, в частности МР-ангиография визуализировала большее количество стенозированных сосудов. Кроме того, авторы подчеркивают возможность отчетливой визуализации границ воспалительных осложнений, включающих остеомиелит, абсцессы мягких тканей и свищи [183].

Имеются отдельные данные об обширном и полисегментарном вовлечении коллатерального кровообращения, о наличии диффузной сосудистой кальцификации дистальных сосудов. Микроаневризмы также характерны для диабетического поражения периферических сосудов. МР-ангиография способна визуализировать такое грозное осложнение, как диабетическая гангрена стоп, которая обычно вызывается обструкцией внутрикостных или коллатеральных артерий. МР-ангиография в ряде случаев отражает аномальную сосудистую архитектуру с богатой артериокапиллярной сетью, окружающей трофическую язву [133, 183].

Наряду с этим МР-ангиографическая семиотика осложненного течения СДС недостаточно изучена. Отсутствуют данные о МР-визуализации кровоснабжения стоп при наличии внутрикостного гнойного воспалительного процесса, острой диабетической остеоартропатии, артерио-венозного шунтирования, не описан характер распределения контрастного агента при повышении сосудистой проницаемости в зонах воспаления.

Появление современного оборудования сделало возможным проведение не только контрастных, но и бесконтрастных исследований периферических отделов нижних конечностей [266]. Бесконтрастная ангиография позволяет уверенно визуализировать ламинарный кровоток, тогда как имеются определенные трудности в отображении турбулентных потоков из-за разброса скоростей и последующего внутривоксельного расфазирования [79, 243]. Все методики бесконтрастной визуализации сосудов основаны либо на увеличении, либо на уменьшении сигнала от тока крови. Наиболее широко применяются методики «яркой» крови, которые представлены времяпролетной и фазоконтрастной

ангиографией [79, 253, 278, 288, 312]. Возможности бесконтрастной МР-ангиографии применительно к пациентам с СДС недостаточно изучены. Однако имеются данные Liu X. et al., которые путем сопоставления результатов бесконтрастной и контрастной МР-ангиографии пришли к выводу о возможности использования бесконтрастной методики как безопасного и надежного скринингового инструмента для оценки артерий стоп у пациентов с сахарным диабетом [243].

Другим применением бесконтрастных магнитно-резонансных методик изучения кровотока является абсолютная оценка перфузии мышц стоп у пациентов с СДС, осуществленная Zheng J. et al. В их работе показана возможность построения неконтрастных МРТ-перфузионных ангиосомных карт, а также выявлены отличия перфузии у здоровых лиц и пациентов с сахарным диабетом [244].

Несмотря на широкое развитие контрастных и внедрение бесконтрастных методик МР-исследования кровотока у пациентов с СДС, большинство опубликованных исследований ограничивается определением сосудистой проходимости. Другие аспекты кровотока практически не изучаются либо не имеется достаточных данных для формулирования надежных выводов. Следовательно, сохраняется необходимость продолжать изучение возможностей МР-ангиографии применительно к пациентам с СДС.

1.3.8. Радионуклидная ангиография в диагностике нарушения кровотока у больных с СДС

Радионуклидная ангиография нижних конечностей сегодня практически не используется в качестве самостоятельной методики исследования кровотока у пациентов с СДС. Тем не менее сосудистая стадия радионуклидной ангиографии является неотъемлемой составляющей трехфазной сцинтиграфии, позволяя значительно повысить диагностические показатели широко используемой методики [49, 263, 272].

Радиофармацевтические препараты при проведении радионуклидной ангиографии вводят внутривенно непосредственно в момент начала исследования. Детекторы гамма-камеры устанавливают над исследуемой областью. Результаты исследования позволяют получить информацию о проходимости сосудов, а построенные при обработке изображений кривые характеризуют количественные и временные показатели кровотока [49]. Дальнейшее распределение препарата в мягких тканях и костях непосредственно связано с их кровоснабжением, следовательно, этот метод можно использовать для оценки перфузии мягких тканей и костных структур.

Преимуществами радионуклидного исследования кровотока стоп являются малоинвазивность, простота выполнения, возможность не только качественной, но и количественной оценки полученных результатов, отсутствие аллергических реакций и нефротоксичности [49, 162, 263, 272].

К недостаткам методики можно отнести крайне низкую разрешающую способность, наличие лучевой нагрузки и относительные количественные показатели, так как сравниваются между собой две коллатеральные области и отсутствуют четкие нормативы количества поступления индикатора в зоны интереса и их сроков [49, 162, 263, 272].

1.3.9. Дуплексное ультразвуковое сканирование в диагностике нарушения кровотока у больных с СДС

Дуплексное ультразвуковое исследование позволяет выявить анатомическое расположение и степень стеноза при заболеваниях периферических артерий нижних конечностей с помощью комбинации В-режима и цветового доплеровского картирования. Гемодинамическая оценка проводится путем измерения пиковой систолической скорости в пределах или за пределами обструкции, наличия или отсутствия турбулентности и пульсации. Дуплексное сканирование способно выявить гемодинамически значимые бляшки, оценить

состояние артериальной стенки, мелких сосудов, коллатеральной сети [71, 72, 167, 258].

По данным литературы точность дуплексного сканирования в оценке состояния крупных сосудов приближается к показателям рентгеновских ангиографических методик. Метаанализ исследований, опубликованных в период с 1996 по 2005 год, позволил получить общую чувствительность 88 % (84–91 %) и общую специфичность 94 % (93–96 %). Преимуществом дуплексного сканирования является возможность комплексного исследования состояния кровотока от брюшной аорты до артерий стоп [72, 167, 311].

Отечественными авторами предложено при обследовании пациентов с СДС дополнить дуплексное сканирование методом эластографии сдвиговой волны с целью выявления ранних ишемических изменений [71].

Важнейшим недостатком ультразвуковой методики является длительность выполнения исследования, а также крайне высокая зависимость от оператора [72, 167, 311].

1.4. Заключение к обзору литературы

Несмотря на многообразие современных диагностических модальностей, до сих пор не полностью решена проблема диагностики грозного осложнения синдрома диабетической стопы – остеомиелита. Отсутствует эффективная методика дифференциальной диагностики остеомиелита и стопы Шарко. Недостаточно реализованы возможности современной лучевой диагностики в оценке кровотока, состояния сосудистой стенки у пациентов с СДС. Не раскрыты возможности применения ангиосомной концепции в оценке нарушений микроциркуляции и костных деструкций. Не разработаны прогностические критерии развития осложненного течения СДС.

Решение указанных проблем может способствовать сокращению числа ампутаций, уменьшению объема резецированных фрагментов, что снизит социально-экономическую нагрузку на общество и повысит качество жизни пациентов с СДС.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Характеристика клинического материала

2.1.1. Общая характеристика пациентов

Работа выполнена на кафедре лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России. В исследование включено 138 пациентов (62 мужчины, 76 женщин, средний возраст $57,7 \pm 12,3$ года) с синдромом диабетической стопы, которые имели гнойно-некротические поражения стоп или подозрение на их наличие на фоне сахарного диабета 1-го ($n=16$, 11,6 %) и 2-го ($n=122$, 88,4 %) типа и проходили обследование и лечение в эндокринологических отделениях ($n=55$, 39,9 %), в общехирургических стационарах ($n=48$, 34,8 %), а также в амбулаторных условиях ($n=35$, 25,4 %) в период с 2004 по 2017 г. (таблица 14).

Таблица 14 – Распределение больных СД по полу и возрасту

Возраст	Пол				Всего больных	
	Жен.	%	Муж.	%	n	%
До 20 лет	0	0,0	0	0,0	0	0,0
21–30	2	2,6	3	4,8	5	3,6
31–40	4	5,3	7	11,3	11	8,0
41–50	3	3,9	10	16,1	13	9,4
51–60	28	36,8	18	29,0	46	33,3
61–70	27	35,5	18	29,0	45	32,6
Старше 70	12	15,8	6	9,7	18	13,0
Итого	76	55,1	62	44,9	138	100

В исследование включали пациентов, соответствовавших следующим критериям: возраст от 18 до 80 лет, установленный диагноз синдрома диабетической стопы, отсутствие противопоказаний к проведению лучевых методов диагностики, наличие информированного согласия. Диагноз сахарного диабета выставлялся на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (1999): уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; уровень

глюкозы плазмы через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста или при случайном определении $\geq 11,1$ ммоль/л. Уровень компенсации углеводного обмена оценивался согласно уровню гликированного гемоглобина и был неудовлетворительным у всех обследованных пациентов ($HbA1c > 7,5\%$).

Критериями исключения из исследования являлись: наличие в анамнезе заболеваний, оказывающих существенное влияние на состояние стоп; отсутствие информированного согласия, абсолютные или относительные противопоказания к проведению лучевых методов исследования (таблица 15).

Таблица 15 – Противопоказания к выполнению лучевых методов диагностики

Метод исследования	Основные противопоказания
Радионуклидные исследования	Беременность; лактация; гиперчувствительность к вводимому препарату или его компонентам При проведении сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами дополнительно исключались пациенты с лейкопенией
Магнитно-резонансная ангиография	Установленный кардиостимулятор; ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха; большие металлические имплантаты, ферромагнитные осколки; кровоостанавливающие клипсы; инсулиновые насосы; нервные стимуляторы, неферромагнитные импланты внутреннего уха; протезы клапанов сердца; декомпенсированная сердечная недостаточность; беременность; клаустрофобия; необходимость в физиологическом мониторинге; наличие татуировок, выполненных с помощью красителей с содержанием металлических соединений; наличие кохлеарного импланта — протезов внутреннего уха При проведении МР-ангиографии дополнительно исключались пациенты с острой или хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м ²)

Согласно патогенетической классификации СДС все пациенты были разделены на три группы: с ишемической (n=7, 5,1 %), нейропатической (n=52, 37,7 %), смешанной (n=79, 57,2 %) формами СДС.

Средний стаж заболевания составил $12,8 \pm 7,4$ года (таблица 16).

Таблица 16 – Распределение больных по формам СДС и стажу заболевания

Стаж диабета	Ишемическая форма		Нейропатическая форма		Смешанная форма	
	n	%	n	%	n	%
Впервые выявленный	0	0,0	4	7,7	2	2,5
1–5 лет	0	0,0	10	19,2	13	16,5
6–10 лет	0	0,0	7	13,5	18	22,8
11–15 лет	3	42,9	17	32,7	13	16,5
16–20 лет	3	42,9	9	17,3	19	24,1
21–25 лет	0	0,0	5	9,6	8	10,1
Свыше 25 лет	1	14,3	0	0,0	6	7,6
Итого	7	5,1	52	37,7	79	57,2

Диагностика нейропатии проводилась путем оценки жалоб по шкалам TSS и NSS (показатели нейропатического симптоматического счета), исследования болевой, тактильной, вибрационной и температурной чувствительности (укол тупой иглой на тыльной поверхности большого пальца стопы, монофиламент 10 г, градуированный камертон, биотензиометрия), их оценки по шкале NDS (показатели нейропатического дисфункционального счета), оценки сухожильных рефлексов.

Оценка кровотока и микроциркуляции выполнялась путем пальцевого исследования пульсации периферических артерий, определения лодыжечно-плечевого индекса, ультразвукового ангиосканирования артерий нижних конечностей.

Диагностика остеоартропатии проводилась на основе анализа данных рентгенографии стопы в двух проекциях. Нарушения периферического кровотока классифицировались по шкале PEDIS, предложенной Международной группой по изучению диабетической стопы (IWGDF, 2003).

Осложнения сахарного диабета присутствовали у всех пациентов. Преобладающими осложнениями являлись дистальная сенсомоторная полинейропатия (n=80, 58,0 %) и диабетическая ретинопатия (n=98, 71,0 %) (таблица 17).

Таблица 17 – Характеристика осложнений сахарного диабета

Осложнения	Ишемическая форма		Нейропатическая форма		Смешанная форма		Итого	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Дистальная сенсомоторная полинейропатия	0	0,0	50	96,2	30	38,0	80	58,0
Диабетическая ретинопатия	1	14,3	35	67,3	62	78,5	98	71,0
Диабетическая нефропатия	2	28,6	12	23,1	35	44,3	49	35,5

Течение сахарного диабета сопровождалось сопутствующими заболеваниями, среди которых наиболее частыми являлись ожирение (n=57, 41,3 %) и артериальная гипертензия (n=34, 24,6 %) (таблица 18).

Таблица 18 – Сопутствующие заболевания

Заболевание	Ишемическая форма		Нейропатическая форма		Смешанная форма		Итого	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Ожирение	2	28,6	20	38,5	35	44,3	57	41,3
Артериальная гипертензия	1	14,3	8	15,4	25	31,6	34	24,6
Ишемическая болезнь сердца	2	28,6	2	3,8	15	19,0	19	13,8
Хроническая обструктивная болезнь легких	0	0,0	1	1,9	4	5,1	5	3,6
Язвенная болезнь	0	0,0	4	7,7	6	7,6	10	7,2
Другие заболевания	3	42,9	20	38,5	31	39,2	54	39,1

В анализах периферической крови преобладали признаки воспаления в виде повышенной СОЭ (n=117, 84,8 %) и в меньшем количестве наблюдались признаки лейкоцитоза (n=56, 40,6 %) со сдвигом формулы влево (таблица 19).

Таблица 19 – Данные лабораторных исследований

Показатель		M±m
HbA1C, %		8,7±1,7
Глюкоза через 2 часа после ОГТТ, ммоль/л		10,5±3,7
Общий анализ крови	Эритроциты $\times 10^{12}$	4,2±0,8
	Гемоглобин, г/л	125,7±26,7
	Лейкоциты $\times 10^9$	7,63±2,30
	Сегментоядерные нейтрофилы, %	58,2±14,8
	Палочкоядерные нейтрофилы, %	6,8±5,8
	Базофилы, %	0,14±0,36
	Эозинофилы, %	3,1±3,0
	Моноциты, %	6,9±3,4
	Лимфоциты, %	27,2±12,4
	Тромбоциты, %	243,3±73,5
	СОЭ, мм/ч	27,7±14,0
Биохимический анализ крови	Глюкоза, ммоль/л	9,6±3,8
	Общий Хс, ммоль/л	5,3±0,9
	ЛПНП-Хс, ммоль/л	3,0±0,7
	ЛПВП-Хс, ммоль/л	1,3±0,3
	ТАГ, ммоль/л	1,9±0,2

2.1.2. Характеристика состояния стоп

У большинства обследованных пациентов (n=125, 90,6 %) было подозрение на инфекционное поражение стоп, при этом средняя длительность инфекционного поражения в большинстве случаев (n=45, 32,6 %) составляла от 1 до 3 месяцев (таблица 20).

Распространенность гнойно-некротического процесса соответствовала в большинстве случаев 0А (n=48, 34,8%) и III В (n=46, 33,3%) степени по классификации язв Техасского университета (таблица 21) и 0 (n=51, 37,0 %) и 3-й степени (n=50, 36,2 %) по классификации Wagner (таблица 22).

Таблица 20 – Продолжительность течения инфекционного процесса

Длительность инфекционного процесса	п	%
До 1 месяца	26	18,8%
1–3 месяца	45	32,6%
3–6 месяцев	28	20,3%
6–12 месяцев	22	15,9%
Более 12 месяцев	17	12,3%

Таблица 21 – Категории состояния диабетической стопы по классификации Техасского университета

Категории	0		I		II		III	
	п	%	п	%	п	%	п	%
A	48	34,8	2	1,4	0	0	0	0
B	0	0	9	6,5	8	5,8	46	33,3
C	4	2,9	0	0	0	0	1	0,7
D	0	0	2	1,4	2	1,4	16	11,6

Таблица 22 – Распространенность гнойно-некротического процесса по Wagner

Степень инфекционного процесса	Ишемическая форма		Нейропатическая форма		Смешанная форма		Итого	
	п	%	п	%	п	%	п	%
0	4	57,1	38	73,1	9	11,4	51	37,0
1	1	14,3	3	5,8	19	24,1	23	16,7
2	0	0,0	0	0,0	5	6,3	5	3,6
3	1	14,3	8	15,4	41	51,9	50	36,2
4	1	14,3	3	5,8	5	6,3	9	6,5
5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

В таблице 23 указана локализация участков предположительного наличия инфекционного процесса в соответствии с ангиосомной концепцией, включающей 6 ангиосом (возможна одновременная локализация процесса в нескольких ангиосомах).

Преобладающими гнойными осложнениями синдрома диабетической стопы являлись целлюлит, абсцессы и флегмоны стопы, хронический остеомиелит костей стопы (таблица 24).

Таблица 23 – Локализация язвенно-некротических поражений стоп

Ангиосома	Абс. число	%
1	15	10,9
2	73	52,9
3	60	43,5
4	107	77,5
5	0	0,0
6	8	5,8

Таблица 24 – Виды гнойных осложнений синдрома диабетической стопы

	Абс. число	%
Гнойный артрит	52	37,7
Гнойный тендовагинит	58	42,0
Фасцит	52	37,7
Остеомиелит	60	43,5
Целлюлит	84	60,9
Абсцессы и флегмоны	45	32,6
Гангрена	1	0,7

Клиническая картина состояния стоп у пациентов с синдромом диабетической стопы была представлена болевым синдромом, который встречался у всех больных ишемической формой СДС (n=7, 100 %) и в достаточно высоком проценте наблюдений имел место у больных смешанной (n=62, 78,5 %) и нейропатической (n=45, 86,5 %) формами СДС (таблица 25). Снижение чувствительности выявлено только у пациентов с нейропатической (n=40, 76,9 %) и смешанной (n=25, 31,6 %) формами. Отек мягких тканей преобладал при смешанной (n=75, 94,9 %) и нейропатической (n=51, 98,1 %) формах СДС и в несколько меньшем проценте наблюдений имелся у пациентов с ишемической формой СДС (n=6, 85,7 %). Гиперемия как возможное проявление воспалительного процесса чаще встречалась у больных смешанной (n=72, 91,1 %) и нейропатической (n=35, 67,3 %) формами СДС. Изъязвление, раневая поверхность были преобладающими у больных смешанной формой СДС (n=70, 88,6 %).

Таблица 25 – Клиническая характеристика состояния стоп

Симптомы	Ишемическая форма		Нейропатическая форма		Смешанная форма		Итого	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Боль	7	100,0	45	86,5	62	78,5	114	82,6
Снижение чувствительности	0	0,0	40	76,9	25	31,6	65	47,1
Отек мягких тканей	6	85,7	51	98,1	75	94,9	132	95,7
Гиперемия	0	0,0	35	67,3	72	91,1	107	77,5
Изъязвление	3	42,9	14	26,9	70	88,6	87	63,0
Мумификация	4	57,1	0	0,0	0	0,0	4	2,9
Местное повышение температуры	0	0,0	42	80,8	70	88,6	112	81,2
Местное понижение температуры	7	100,0	0	0,0	5	6,3	12	8,7
Ослабление пульсации	7	100,0	0	0,0	42	53,2	49	35,5
Гнойное отделяемое	1	14,3	10	19,2	55	69,6	66	47,8

Флюктуация и гнойное отделяемое преобладали у пациентов со смешанной формой СДС (n=55, 69,6 %), так же как и раневая поверхность с оголенной костью (n=6, 7,6 %). Мумификация была характерна только для пациентов с ишемической формой (n=4, 57,1 %). Перечисленные изменения протекали на фоне повышенной местной температуры, которая присутствовала при нейропатической (n=42, 80,8 %) и смешанной (n=70, 88,6 %) формах СДС. Пониженная местная температура имела место при ишемической форме СДС в 100 % наблюдений по сравнению с 6,3 % при смешанной. Ослабленная пульсация наблюдалась у всех пациентов с ишемической формой СДС (100 %), а также у 53,2 % больных со

смешанной формой. Полное отсутствие пульсации артерий стоп имело место только у одного пациента с ишемической формой СДС.

2.2. Характеристика лучевых методов исследования

2.2.1. Методика трехфазной сцинтиграфии

Трехфазная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пирфотехом включала в себя сосудистую, мягкотканую и костную фазы исследования (таблица 26).

Сосудистая фаза исследования состояла в оценке скорости поступления и количества поступившего индикатора в различные отделы стоп (в том числе и по ангиосомам), а также в зону наличия предполагаемого воспалительного процесса (таблица 27).

Таблица 26 – Методика проведения трехфазной сцинтиграфии

Тип аппарата	ОФЭКТ «Philips BrightView»
Индикатор	^{99m}Tc -пирфотех (ООО «Диамед», Россия)
Способ введения индикатора	Внутривенный
Вводимая доза, МБк	740
Эффективная эквивалентная доза, мЗв	4,22
Коллиматоры	LEGP (низкоэнергетические, для общих целей)

Таблица 27 – Методика проведения сосудистой фазы исследования

Время начала исследования	Непосредственно после введения индикатора
Количество кадров	60
Время кадра, с	2
Матрица	64x64
Проекция	Подошвенная

Мягкотканая фаза исследования включала в себя визуальную и количественную оценку распределения индикатора в различных отделах стоп (в том числе по ангиосомам), а также в зоне наличия предполагаемого

воспалительного процесса с расчетом показателя интенсивности аккумуляции РФП «зона интереса/ контралатеральная зона» либо «зона интереса/интактная зона» (таблица 28).

Таблица 28 – Методика проведения мягкотканой фазы исследования

Время исследования	2–12 мин с момента инъекции индикатора
Количество кадров	1 на проекцию
Время кадра, с	300
Матрица	512x512
Проекция	Подошвенная, правая и левая боковые (одновременно)

Костная фаза исследования состояла из планарного и томографического исследования с визуальной и количественной оценкой распределения индикатора в различных отделах стоп и в зоне наличия предполагаемого воспалительного процесса с расчетом показателя интенсивности аккумуляции РФП «зона интереса/ контралатеральная зона» либо «зона интереса/интактная зона» (таблица 29).

Таблица 29 – Методика проведения костной фазы исследования

Время начала исследования		150–180 мин с момента инъекции индикатора
Планарное исследование	Количество кадров	1 на проекцию
	Время кадра, с	300
	Матрица	512x512
	Проекция	Подошвенная, правая и левая боковые (одновременно)
Томографическое исследование	Количество проекций	32
	Время на проекцию, с	35
	Углы расположения детекторов	180°
	Угол начала сканирования	0
	Направление вращения детекторов	Против часовой стрелки
	Вид записи	Пошаговый
	Тип орбиты	Нециркулярная, автоматическая
	Матрица	128x128

2.2.2. Методика сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами

Все процедуры, связанные с манипуляциями с кровью, выполнялись в стерильном боксе.

Для проведения процедуры мечения лейкоцитов у пациентов из локтевой вены забирали 50 мл крови. Кровь отстаивалась в течение 45 мин для осаждения эритроцитов и получения надосадка, состоящего из богатой лейкоцитами плазмы. Надосадок отделялся и центрифугировался в течение 10 мин при скорости 1000 об/мин для разделения лейкоцитов и плазмы. К полученной после центрифугирования лейкоцитарной массе добавляли раствор ^{99m}Tc -технефита/церетек (740 МБк), затем ее помещали для инкубации в термостат на 45 мин при температуре 37 °С. После инкубации смесь вновь центрифугировали для отделения лейкоцитарной массы от индикатора, не поглощенного лейкоцитами. Затем к выделенным меченым лейкоцитам добавляли 5 мл плазмы (полученной ранее при разделении лейкоцитов и плазмы) и реинъецировали ее в сосудистое русло. Эффективность мечения лейкоцитов в ходе исследования составляла 35–50 %.

Сцинтиграфия включала планарное и томографическое исследование с визуальной и количественной оценкой распределения индикатора в различных отделах стоп и в зоне наличия предполагаемого воспалительного процесса с расчетом показателя интенсивности аккумуляции РФП «зона интереса/контралатеральная зона» либо «зона интереса/интактная зона» (таблица 30).

Таблица 30 – Методика проведения сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами

Тип аппарата	ОФЭКТ «Philips BrightView»
Индикатор	^{99m}Tc -технефит / ^{99m}Tc -церетек
Способ введения индикатора	Внутривенный
Используемая для мечения лейкоцитов доза, МБк	555
Эффективная эквивалентная доза, мЗв	3,06
Коллиматоры	LEGP (низкоэнергетические, для общих целей)

Время начала исследования		60 мин с момента инъекции индикатора
Планарное исследование	Количество кадров	1 на проекцию
	Время кадра, с	300
	Матрица	512x512
	Проекция	Подошвенная, правая и левая боковые (одновременно)
Томографическое исследование	Количество проекций	32
	Время на проекцию, с	35
	Углы расположения детекторов	180°
	Угол начала сканирования	0
	Направление вращения детекторов	Против часовой стрелки
	Вид записи	Пошаговый
	Тип орбиты	Нециркулярная, автоматическая
	Матрица	128x128

2.2.3. Методика мультипараметрической магнитно-резонансной томографии

Магнитно-резонансное исследование стоп проводилось с использованием МР-томографа Siemens MAGNETOM ESSENZA 1,5 Тл в трех плоскостях, с толщиной среза 3–5 мм, с использованием последовательностей T1-ВИ, T2-ВИ, FSat. Исследуемая стопа фиксировалась в коленной катушке в состоянии незначительного подошвенного сгибания.

После получения нативных изображений выполнялась МРА с введением контрастного агента на основе гадолиния. Использовалась последовательность T1-FLASH на основе градиентного эха. Время повторения (TR), время эхо (TE) и угол наклона составляли менее 19 мс, менее 9,5 мс и 10° соответственно. Ангиографические изображения регистрировались в течение 180–300 с с момента введения контрастного агента путем получения циклически повторяющихся 10–15 серий 17-секундных сканирований с последующей постпроцессорной обработкой. После выполнения МРА проводилось отсроченное постконтрастное

МР-исследование стоп в последовательности T1-SE для оценки постконтрастного усиления тканей стопы (таблица 31).

Таблица 31 – Методика проведения мультипараметрической магнитно-резонансной томографии

Тип аппарата	Siemens MAGNETOM ESSENZA 1,5Тл (Германия)
Напряженность магнитного поля	1,5 Тл
Катушка	Коленная
Импульсные последовательности	- T1-ВИ - T2-ВИ - PD-FSat
Исследуемые проекции (срезы)	- коронарные - сагиттальные - аксиальные
Укладка пациента	На спине ногами вперед в катушку
Контраст, доза, скорость введения	Гадовист, 15 мл, 4,0 мл/с, 10 мл физиологического раствора
Путь введения	Внутривенно (болюсно)
Зоны насыщения	Не использовались
Болюс-тайминг	Не применялся
Задержка дыхания	Свободное дыхание
Последовательности	T1-FLASH, T1-SE
Ориентация последовательности	Аксиальная, направление фазового кодирования справа налево
TR, TE, угол наклона	<19 мс, <9,5 мс, 10°
Матрица	320 x 320
Поле обзора (FOV), Количество срезов (истинное, реконструированное)	280 x 280 x 79 мм 72
Размер вокселя	0,7 x 0,7 x 1,1 мм
Время последовательности	17 с x 10–15 измерений

Ориентиры для позиционирования зоны сканирования	Sag+Cor T2 для оценки анатомических изменений
Субтракция	Применялась
Реконструкции	MIP, MPR

2.2.4. Методика получения гибридных изображений

Совмещение выполнялось с целью повышения анатомической разрешающей способности сцинтиграфии. Для получения гибридных изображений использовалось свободное программное обеспечение RView 9.06 (автор Colin Studholme). Производилось пространственное совмещение обработанных данных сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами с созданием объемного изображения (volume) в формате DICOM и результатов МР-томографии в режимах T1/T2. При наличии отека костного мозга дополнительно осуществлялось совмещение с данными МР-томографии в режиме жироподавления (FSat). В случае несовпадения укладок пациентов при выполнении МРТ и ОФЭКТ проводилось раздельное совмещение и последующая диагностическая оценка различных отделов стоп.

При оценке полученных гибридных изображений критерием наличия воспалительного процесса считалась локальная аккумуляция меченых лейкоцитов в кости, визуализируемой на МР-томограммах.

2.3. Верификация полученных результатов

Для верификации результатов лучевых методов исследования проводились морфологические исследования операционного материала (n=42, 30,4 %), полученного в результате секвестрэктомий, резекции сегментов кости, ампутации и иссечения лигатурных свищей. Материал фиксировался в 10 % нейтральном растворе формалина, после чего кость декальцинировали, затем заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином. Пациенты,

подвергавшиеся консервативному лечению, наблюдались динамически клинически ($n=96$, 69,6 %).

2.4. Методы статистической обработки полученных данных

Статистическая обработка материала проводилась с использованием компьютерных программ STATISTICA 6.0. и MedCalc 12.1.14.0. Вариационные ряды характеризовались средними арифметическими значениями с указанием стандартных квадратичных отклонений ($M \pm \delta$). Ввиду отсутствия нормальных распределений величин вариационных рядов использовались методы непараметрической статистики (проверка на нормальность распределения выполнялась по критерию согласия Колмогорова – Смирнова). Для оценки значимости различий количественных и ранговых величин в двух независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна – Уитни, в трех и более – критерий Краскела – Уоллеса. Для оценки взаимосвязи симптомов рассчитывался коэффициент ассоциации. Поиск взаимосвязи изучаемых величин проводился путем корреляционного анализа по Спирмену. При величине ошибки $p < 0,05$ выявленные различия считались статистически значимыми. Для нахождения дифференциальной границы между исследуемыми величинами в независимых выборках и сравнения диагностической эффективности исследуемых в работе методик выполнялся ROC-анализ с построением ROC-кривых и вычислением площади под ними (AUC) [8].

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Лучевые методы исследования в оценке кровотока у пациентов с СДС

3.1.1. Трехфазная сцинтиграфия

Трехфазная сцинтиграфия позволяет оценить скорость поступления индикатора в артерии стоп из места инъекции, а также определить разницу в количестве поступления индикатора в зону интереса и симметричный участок. По накоплению индикатора в мягкотканую и костную фазы исследования исходя из механизма его фиксации можно косвенно судить о сохранении или снижении перфузии мягких тканей и костных структур. Исследование выполнено 107 пациентам (59 женщинам и 48 мужчинам) с подозрением на наличие гнойных осложнений СДС.

Оценка скорости поступления индикатора (радионуклидная ангиография)

Проведено сравнение скорости поступления индикатора в артерии стоп в зависимости от формы диабетической стопы. Медианные значения данного показателя при смешанной и нейропатической формах СДС были близки и составили 20,0 с и 18,5 с соответственно (рисунок 2). При ишемической форме синдрома скорость поступления препарата была меньше, ее медианное значение составило 35,0 с.

Попарное сравнение показателей выявило наличие статистически значимых отличий между показателями при ишемической и смешанной формах и ишемической и нейропатической формах (таблица 32). При этом скорость поступления индикатора при смешанной и нейропатической формах значимо не отличалась, что в целом согласуется с патогенезом заболевания.

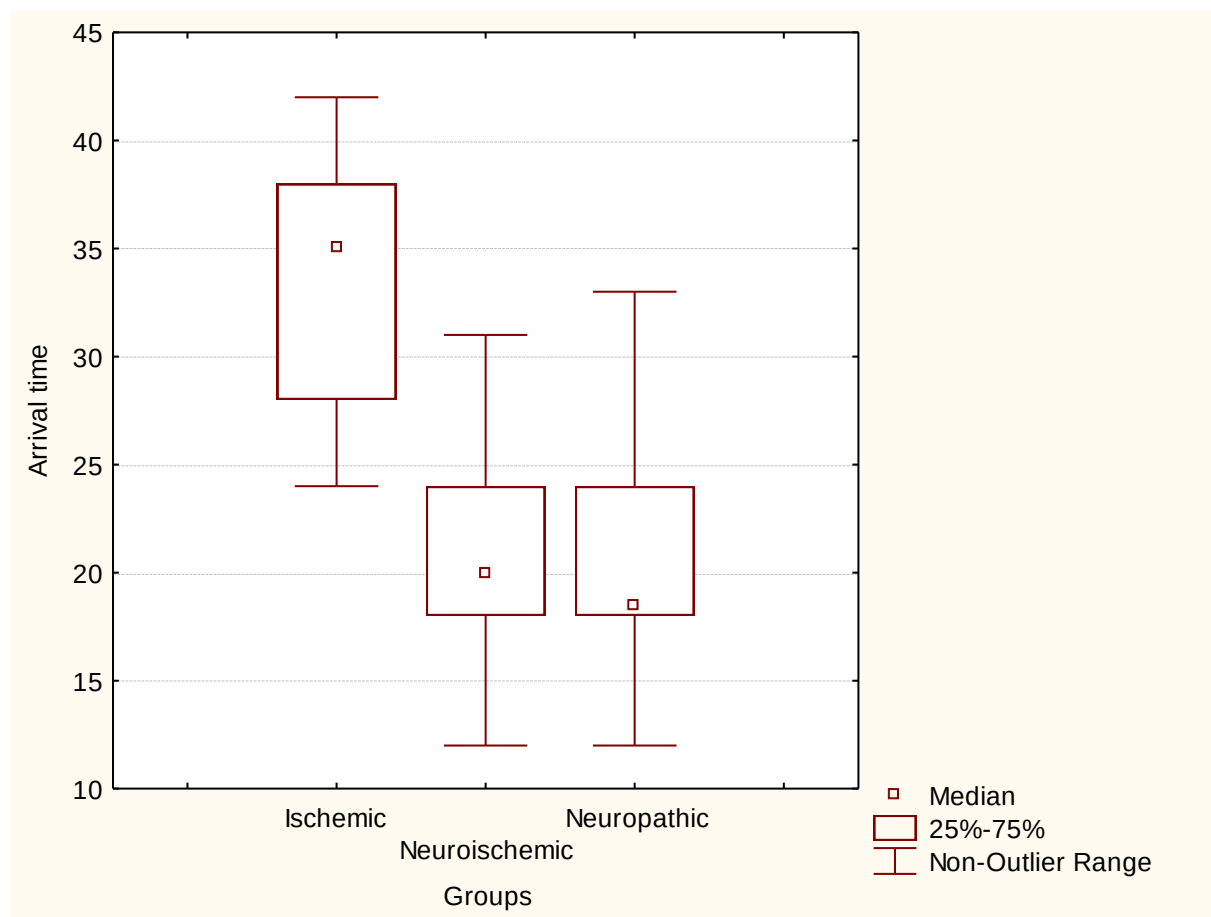


Рисунок 2 – Показатели скорости поступления индикатора (arrival time) в артерии стоп у пациентов с ишемической (ischemic), смешанной (neuroischemic) и нейропатической (neuropathic) формами синдрома диабетической стопы по данным радионуклидной ангиографии, с

Таблица 32 – Показатели скорости поступления индикатора в артерии стоп в зависимости от формы СДС по данным радионуклидной ангиографии, с

Форма СДС	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Ишемическая	7	35,0 (28–38)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,714
2. Смешанная	54	20,0 (18–24)	
3. Нейропатическая	46	18,5 (18–24)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

В процессе исследования оценивалась разница в скорости поступления индикатора у пациентов с асептическим течением процесса, гнойным поражением мягких тканей и костей. Медианные значения скорости поступления РФП были достаточно близки и составили 22,0 с для асептического течения, 24,0 с при поражении мягких тканей и 19,5 с для остеомиелита (рисунок 3).

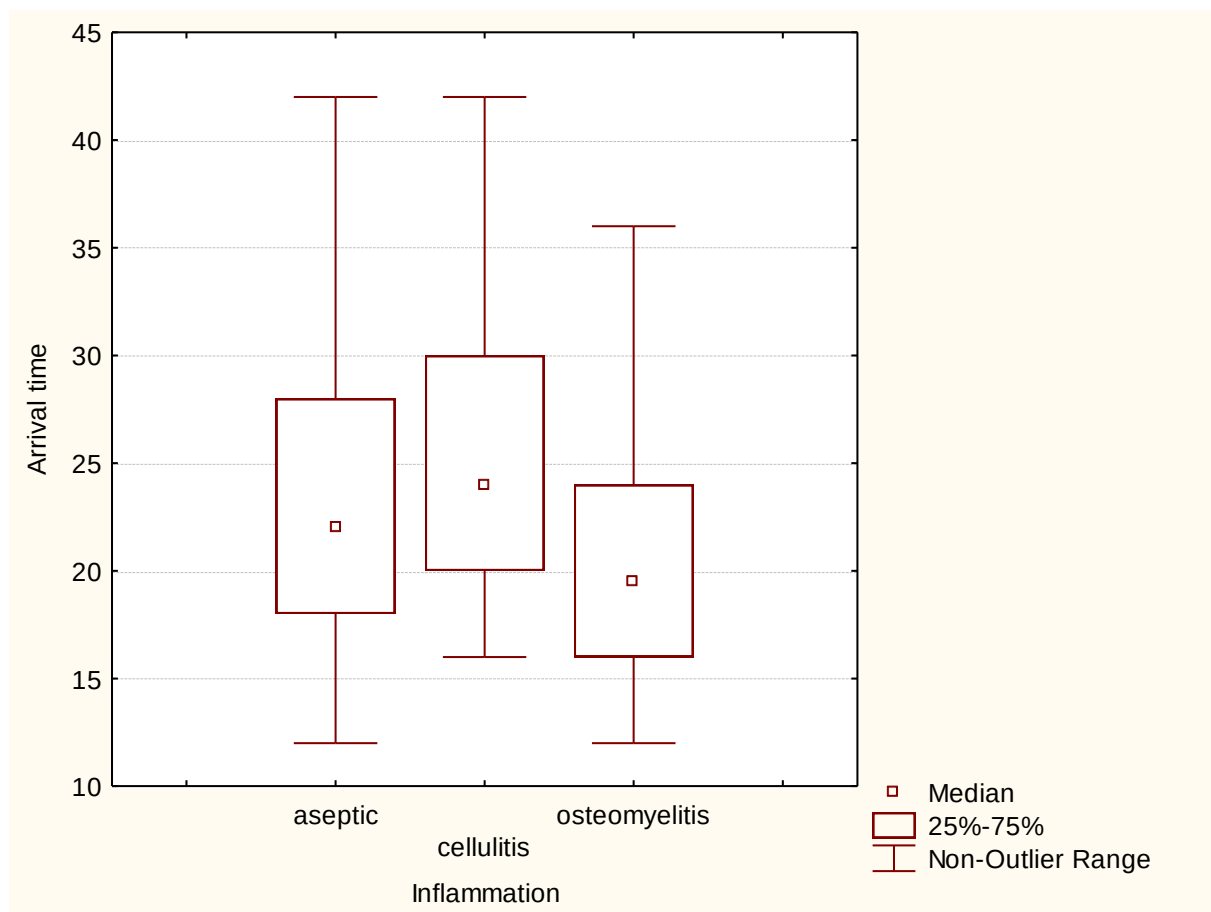


Рисунок 3 – Показатели скорости поступления индикатора (arrival time) в артерии стоп у пациентов с асептическим течением заболевания (aseptic), гнойным поражением мягких тканей (cellulitis) и костей (osteomyelitis) по данным радионуклидной ангиографии, с

Попарное сравнение показателей не выявило статистически значимых отличий между ними при асептическом и мягкотканом поражении, а также при асептическом и внутрикостном процессе. В то же время статистически значимо было зафиксировано ускорение кровотока при остеомиелите по сравнению с гнойным поражением мягких тканей, что может быть обусловлено большей выраженностью инфекционного процесса (таблица 33, рисунок 4).

Так как классическое представление о течении инфекционного процесса предполагает ускорение кровотока на стороне поражения, а данные статистического анализа не выявили значимых отличий между асептическим и септическим течениями СДС, из подгруппы с асептическим течением процесса были выделены пациенты со стопой Шарко (не осложненной остеомиелитом), для которой также характерно ускорение кровотока.

Таблица 33 – Показатели скорости поступления индикатора в артерии стоп в зависимости от течения заболевания по данным радионуклидной ангиографии, с

Течение заболевания	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Асептическое	47	22,0 (18–28)	p ₁₋₂ =0,217 p ₁₋₃ =0,119 p ₂₋₃ =0,017
2. Гнойное поражение мягких тканей	14	24,0 (20–30)	
3. Остеомиелит	46	19,5 (16–24)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

Анализ медианных значений скорости поступления индикатора показал наибольшую скорость поступления РФП при стопе Шарко (18,0 с), несколько более медленное поступление препарата при септическом течении процесса в костях или мягких тканях (20,0 с) и значительно более медленное поступление индикатора в случае неосложненной остеоартропатией асептического процесса (24,0 с) (рисунок 4).

Попарное сравнение показателей выявило статистически значимые отличия между ними при неосложненном асептическом течении процесса и стопой Шарко, а также септическим процессом. В то же время не была зафиксирована статистически значимая разница в скорости кровотока при септическом процессе и стопе Шарко (таблица 34).

Близкие показатели скорости магистрального кровотока у пациентов с гнойными осложнениями и стопой Шарко затрудняют проведение дифференциальной диагностики гнойных и асептических процессов с помощью изучаемого метода.

Так, при попытке с помощью ROC-анализа провести границу между септическим и асептическим течением заболевания получен показатель, составляющий 23 с, при низкой чувствительности метода (61,7 %) и неудовлетворительной его специфичности (48,9 %) (рисунок 5).

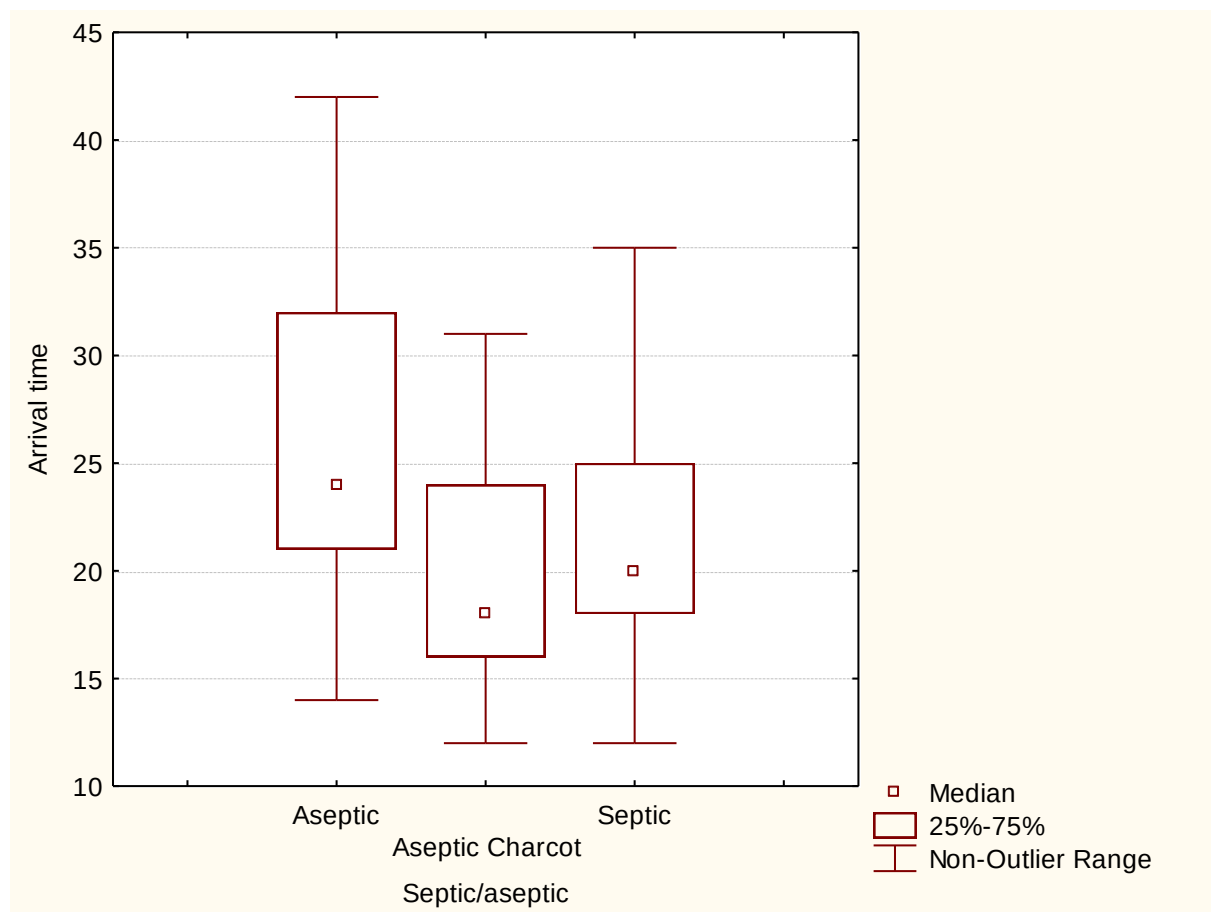


Рисунок 4 – Показатели скорости поступления индикатора (arrival time) в артерии стоп у пациентов с неосложненным асептическим течением заболевания (aseptic), стопой Шарко (aseptic Charcot) и септическим процессом (septic) по данным радионуклидной ангиографии, с

Таблица 34 – Показатели скорости поступления индикатора в артерии стоп в зависимости от течения заболевания по данным радионуклидной ангиографии, с

Течение заболевания	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Асептическое неосложненное	26	24,0 (21–32)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,015 p ₂₋₃ =0,171
2. Стопа Шарко	21	18,0 (16–24)	
3. Септическое	60	20,0 (18–25)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

Таким образом, скорость поступления индикатора не может быть показателем, позволяющим дифференцировать септическое и асептическое течение заболевания при СДС, о чем свидетельствует большое количество

пациентов с асептическим течением заболевания, имеющих скорость поступления РФП более 23 с (рисунок 5,а).

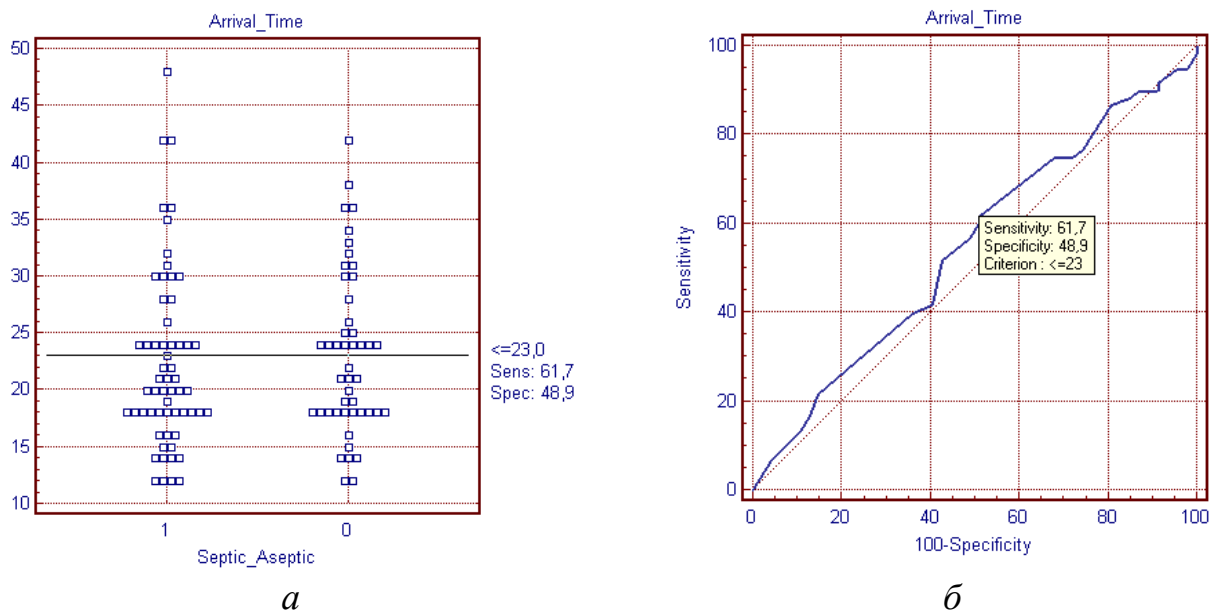


Рисунок 5 – Результаты сравнения скорости поступления индикатора (arrival time) у пациентов с асептическим (aseptic) и септическим (septic) течением СДС с помощью ROC-анализа: а – точечная диаграмма; б – ROC-кривая эффективности дифференциальной диагностики

Учитывая, что диабетическая ангиопатия и диабетическая нейропатия имеют тенденцию к симметричному течению, предпринята попытка оценить не абсолютную скорость поступления индикатора, а разницу в скорости между зоной с предполагаемым гнойным поражением и симметричным участком (рисунок 6).

При выборе данного показателя в качестве критерия наличия гнойного воспалительного процесса с помощью ROC-анализа получена граница, составляющая более 1 с, при более высоких показателях чувствительности (83,6 %) и сохранении низкой специфичности (51,1 %).

О преимуществе радионуклидной ангиографии свидетельствует сравнение полученных ROC-кривых, в результате которого выявлено статистически значимое различие ($p=0,008$) между площадями под ROC-кривыми при оценке разницы в скорости поступления индикатора ($AUC=0,721$) и абсолютных значений скорости поступления индикатора ($AUC=0,546$) (рисунок 7).

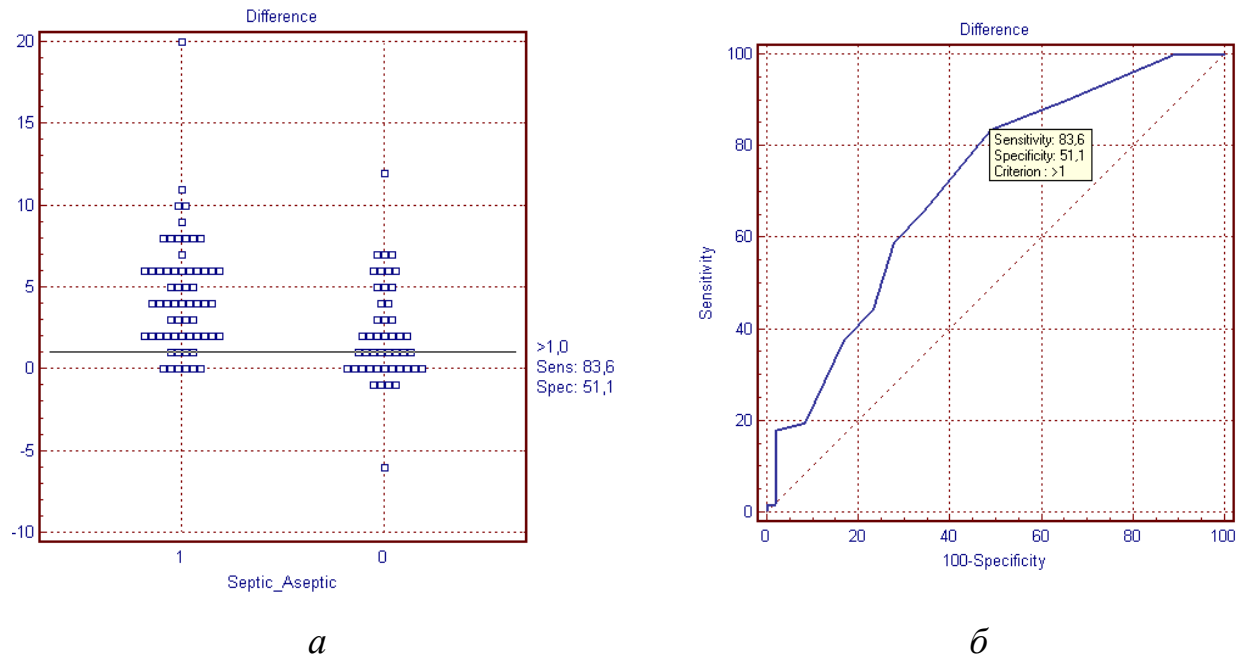


Рисунок 6 – Результаты сравнения разницы в скорости поступления индикатора (difference) у пациентов с асептическим (aseptic) и септическим (septic) течением СДС с помощью ROC-анализа: *а* – точечная диаграмма; *б* – ROC-кривая эффективности дифференциальной диагностики

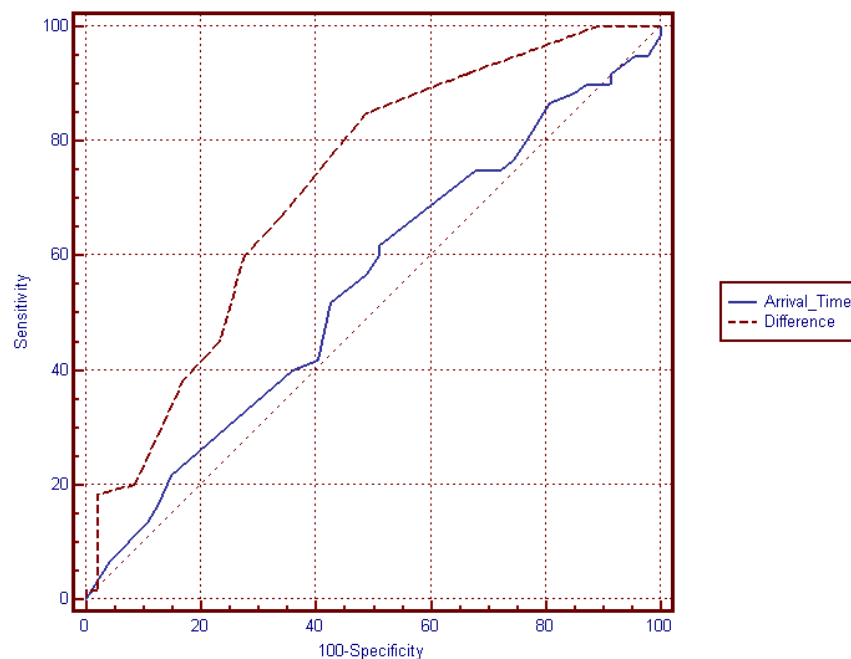


Рисунок 7 – Сравнение ROC-кривых, полученных при использовании в качестве дифференциальных границ абсолютных (arrival time) и относительных (difference) показателей скорости кровотока

О важности оценки не только абсолютной, но и относительной (по сравнению с симметричным участком) скорости поступления индикатора

свидетельствуют данные о разнице в скорости поступления РФП между предполагаемой пораженной (медианное значение 21,0 с) и интактной (медианное значение 24,0 с) конечностями (рисунок 8).

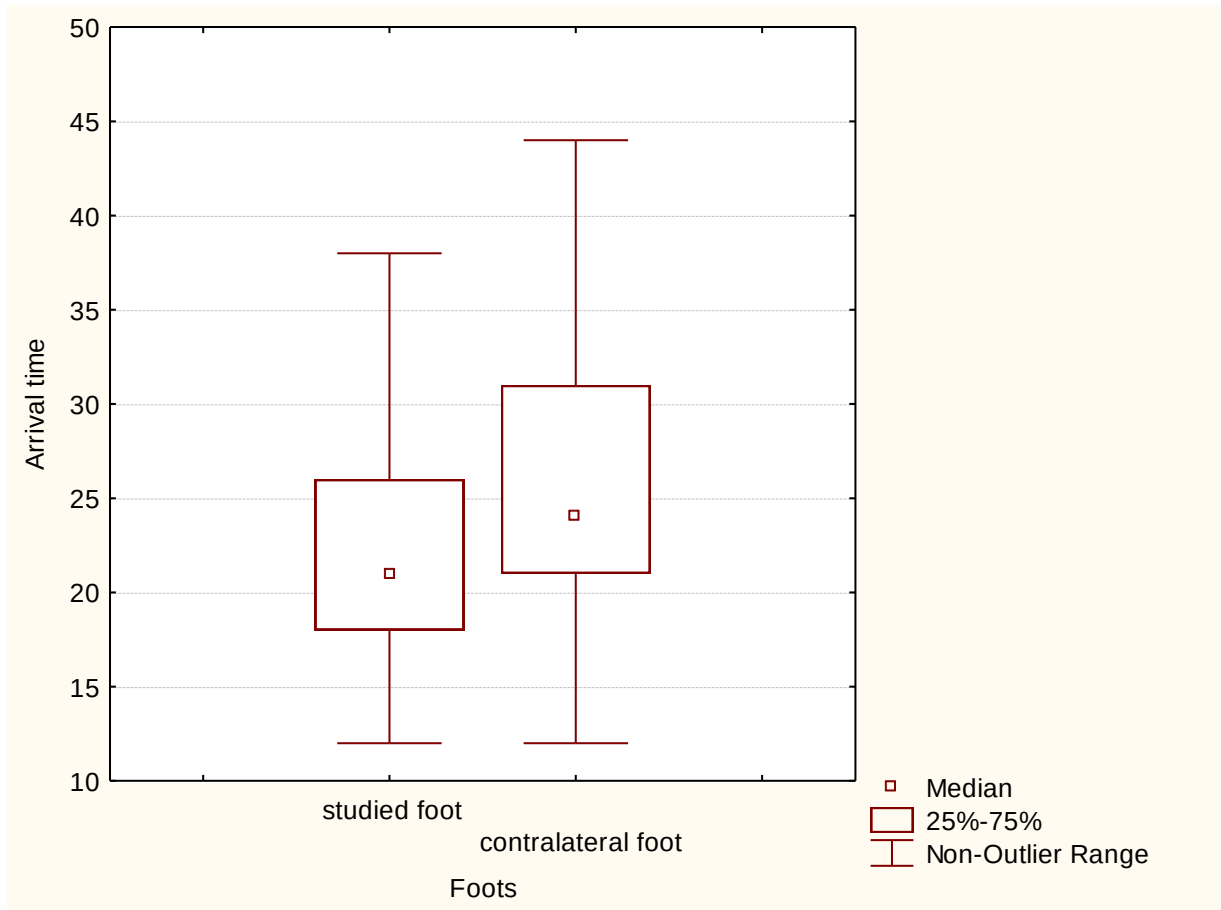


Рисунок 8 – Показатели скорости поступления индикатора (arrival time) в артерии стоп в изучаемой (studied) и симметричной (contralateral) конечностях по данным радионуклидной ангиографии, с

При проведении попарного сравнения была зафиксирована статистически значимая разница между изучаемыми показателями (таблица 35). Таким образом, абсолютные и относительные значения скорости поступления индикатора являются индикатором наличия патологического процесса, однако не позволяют провести дифференциальную диагностику между септическими и асептическими осложнениями течения СДС.

Дополнительно проведена оценка скорости поступления индикатора в артерии стоп в зависимости от ангиосомной локализации предполагаемого

патологического процесса (возможно одновременное поражение нескольких ангиосом) (рисунок 9).

Таблица 35 – Показатели скорости поступления индикатора в артерии пораженной и интактной стоп по данным радионуклидной ангиографии, с

Конечность	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Пораженная	107	21,0 (18-26)	$p_{1-2} < 0,001$
2. Интактная	107	24,0 (21-31)	

Примечания: Me – медиана; Q₁–Q₃ – квартили (нижний и верхний).

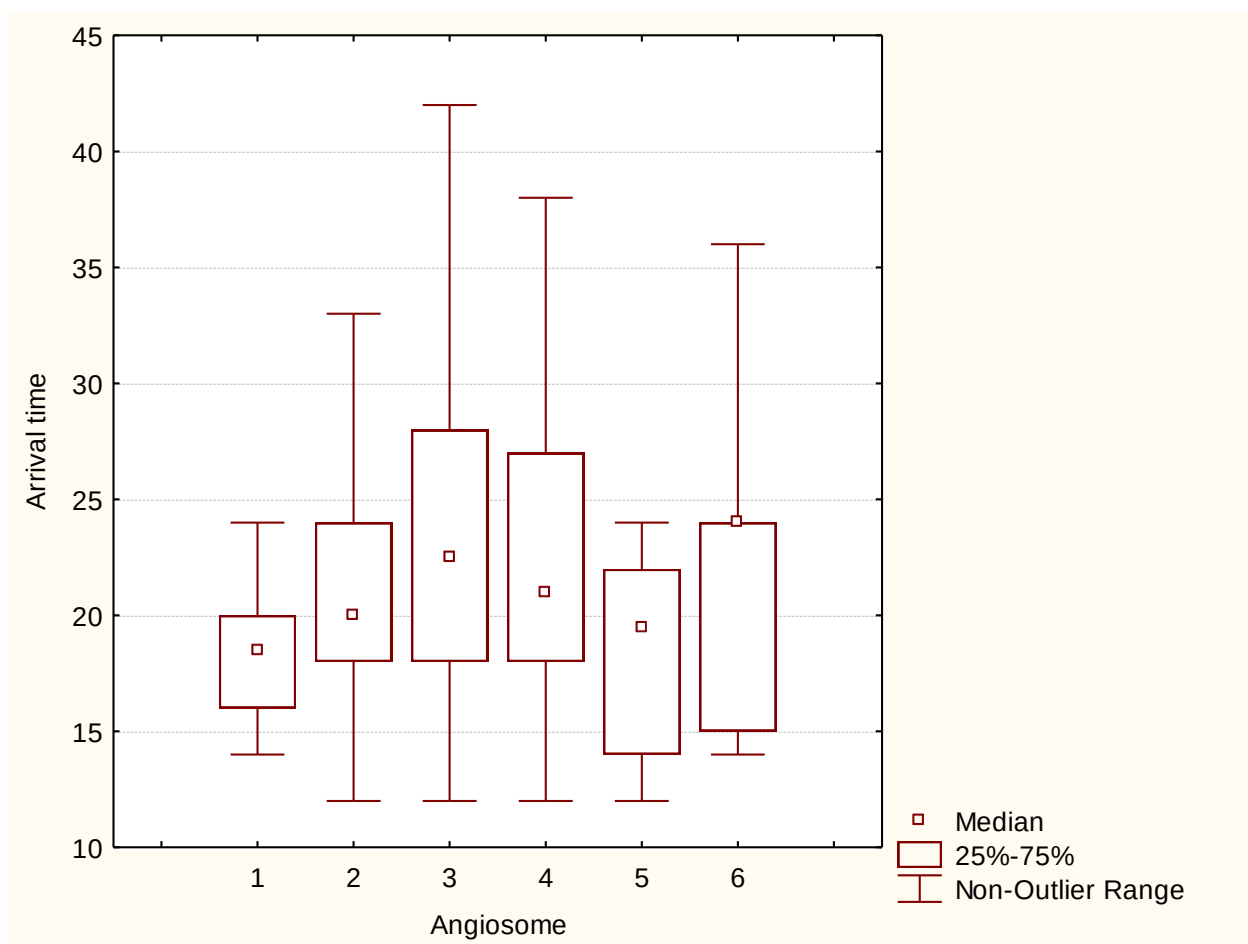


Рисунок 9 – Показатели скорости поступления индикатора (arrival time) в артерии стоп по данным радионуклидной ангиографии в зависимости от ангиосомной (angiosome) локализации патологического процесса, с

При проведении попарного сравнения не зафиксирована статистически значимая разница между изучаемыми показателями в зависимости от

ангиосомной локализации (таблица 36). Таким образом, значения скорости поступления индикатора необходимо оценивать одинаково независимо от ангиосомной локализации поражения.

Таблица 36 – Показатели скорости поступления индикатора в артерии стоп по данным радионуклидной ангиографии в зависимости от ангиосомной локализации патологического процесса, с

Ангиосома	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1	10	18,5 (16–20)	$p_{1-2}=0,384$ $p_{1-3}=0,228$ $p_{1-4}=0,249$ $p_{1-5}=0,913$ $p_{1-6}=0,668$ $p_{2-3}=0,417$ $p_{2-4}=0,479$ $p_{2-5}=0,353$ $p_{2-6}=0,876$ $p_{3-4}=0,887$ $p_{3-5}=0,188$ $p_{3-6}=0,921$ $p_{4-5}=0,216$ $p_{4-6}=0,929$ $p_{5-6}=0,315$
2	62	20,0 (18–24)	
3	52	22,5 (18–28)	
4	84	21,0 (18–27)	
5	6	19,5 (14–22)	
6	5	24,0 (15–24)	

Далее был выполнен анализ взаимосвязи скорости поступления индикатора в сосуды стоп с основными биохимическими показателями течения патологического процесса.

Получена слабая обратная статистически значимая корреляционная взаимосвязь между скоростью поступления индикатора и СОЭ. Значимых связей между данными радионуклидной ангиографии и показателем уровня лейкоцитов в периферической крови, а также уровнями HbA1C не выявлено (таблица 37, рисунки 10–12).

Таблица 37 – Результаты поиска взаимосвязи скорости поступления индикатора и основных биохимических показателей течения патологического процесса

Лабораторные показатели	n	Коэффициент корреляции r	Уровень статистической значимости p
НbA1C, %	107	–0,005	0,960
Лейкоциты, 10^9 /л	107	–0,071	0,471
СОЭ, мм/ч	107	–0,196	0,044

Выявленная картина может соответствовать низкой зависимости скорости поступления индикатора от степени выраженности воспалительного процесса и тяжести заболевания, а также может быть вызвана иммунодефицитными состояниями, характерными для больных СД.

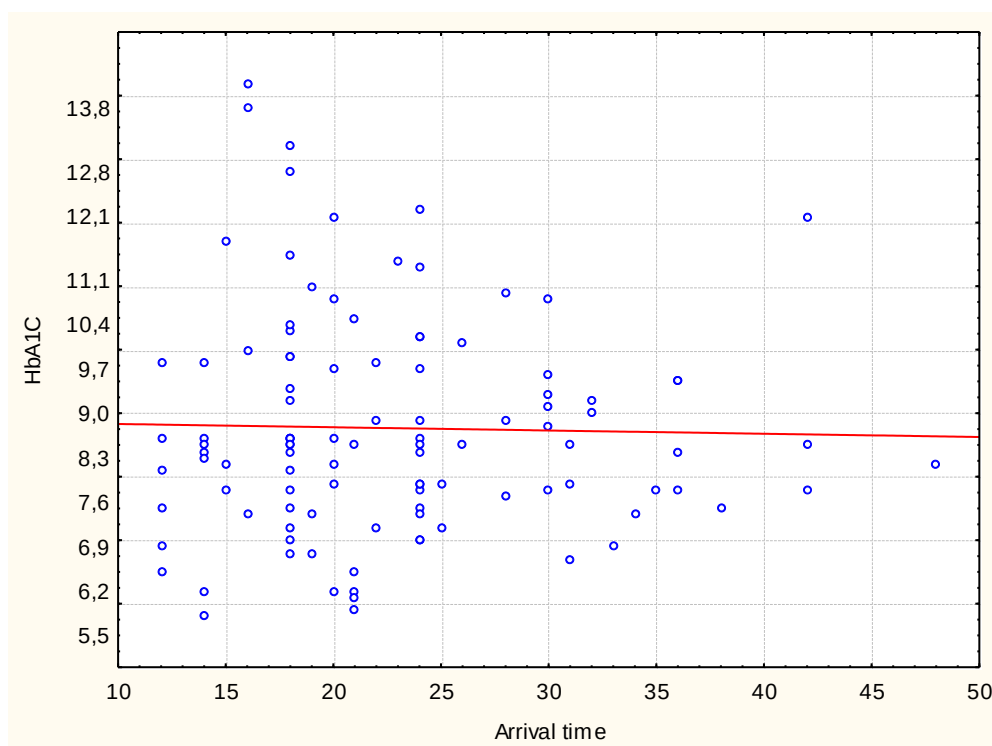


Рисунок 10 – Взаимосвязь скорости поступления индикатора (arrival time) и показателей HbA1C

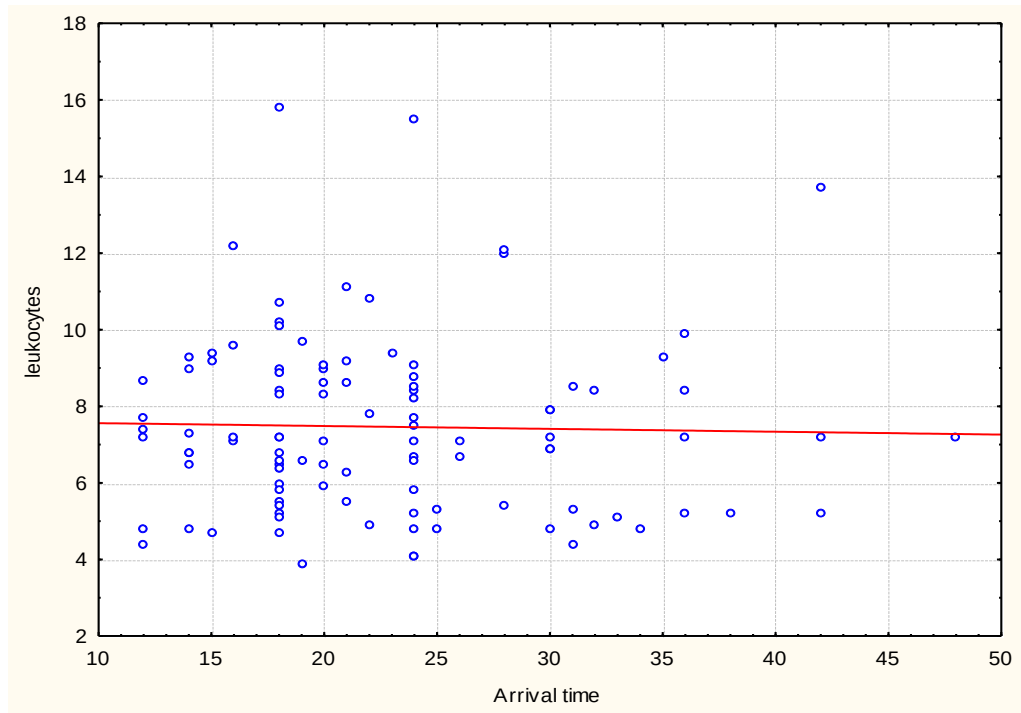


Рисунок 11 – Взаимосвязь скорости поступления индикатора (arrival time) и количества лейкоцитов в периферической крови (leukocytes)

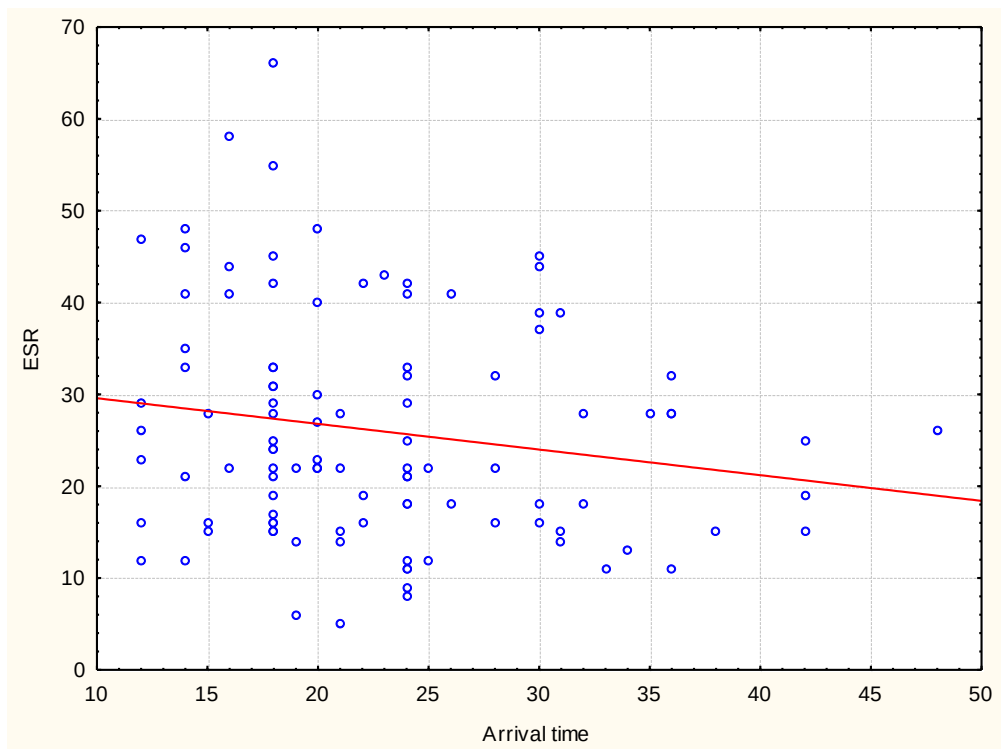


Рисунок 12 – Взаимосвязь скорости поступления индикатора (arrival time) и СОЭ (ESR)

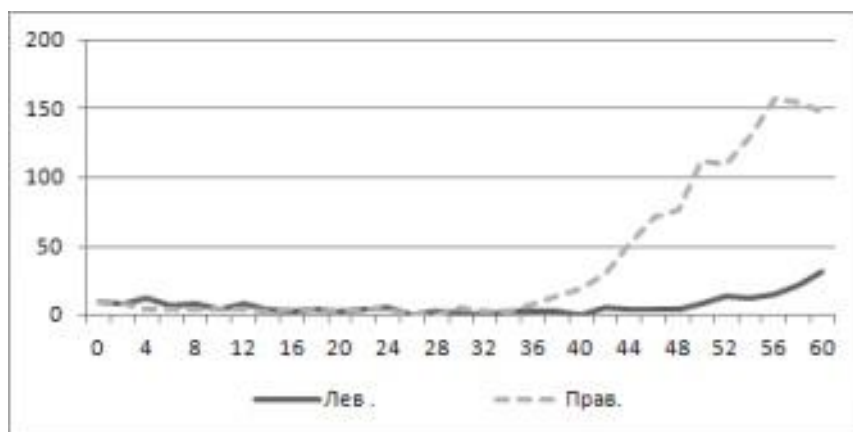
***Оценка характера накопления индикатора в мягких тканях
(перфузия мягких тканей)***

Механизм фиксации индикатора в мягкотканую фазу трехфазной сцинтиграфии позволяет использовать данный метод для оценки перфузии мягких тканей. В 103 (96,3 %) случаях выявлено нормальное или повышенное накопление индикатора, свидетельствующее о сохраненном кровотоке. Наибольший интерес представляли случаи с гипофиксацией индикатора, которая была обнаружена у 4 (3,7 %) пациентов с ишемической формой СДС. Случаев отсутствия фиксации индикатора выявлено не было. Накопление составляло в среднем 77 ± 7 % от контралатеральной стороны. При этом у 1 (0,9 %) пациента наблюдалось диффузное снижение накопления индикатора в пределах 1–6-й ангиосом (рисунок 13), у двух (1,9 %) пациентов визуализировалась гипофиксация индикатора во 2-й и 4-й ангиосомах, а у одного (0,9 %) – в 4-й ангиосоме. Гнойный процесс, локализованный в мягких тканях (2-й, 4-й ангиосом), сопровождал 1 (0,9 %) клинический случай, у остальных 3 (2,8 %) пациентов гнойное поражение стоп выявлено не было. Таким образом, в ходе исследования выявлены единичные случаи сочетания гипофиксации индикатора с наличием гнойного воспалительного процесса.

***Оценка характера накопления индикатора в костных структурах
(косвенная оценка перфузии костей)***

Основным механизмом, обеспечивающим поступление и последующую фиксацию остеотропного препарата в костных структурах, является сохраненная микроциркуляция. Следовательно, костная фаза радионуклидного исследования может быть методом индикации наличия внутрикостного кровотока. В исследовании выявлено 105 (98,1 %) случаев сохраненного внутрикостного кровотока. На сцинтиграммах результаты исследования данной подгруппы характеризовались преимущественно сохраненной либо повышенной фиксацией индикатора (рисунок 14). У 2 (1,9 %) пациентов было обнаружено снижение фиксации индикатора в пределах всей стопы ($n=1$, 0,9 %) либо ангиосомы 4 ($n=1$,

0,9 %). Накопление препарата составляло в среднем 90 ± 1 % по сравнению с контралатеральной стороной и во всех случаях сопровождалось снижением перфузии мягких тканей на соответствующем уровне. Случаев сочетания пониженного костного кровотока и наличия остеомиелита выявлено не было.



а

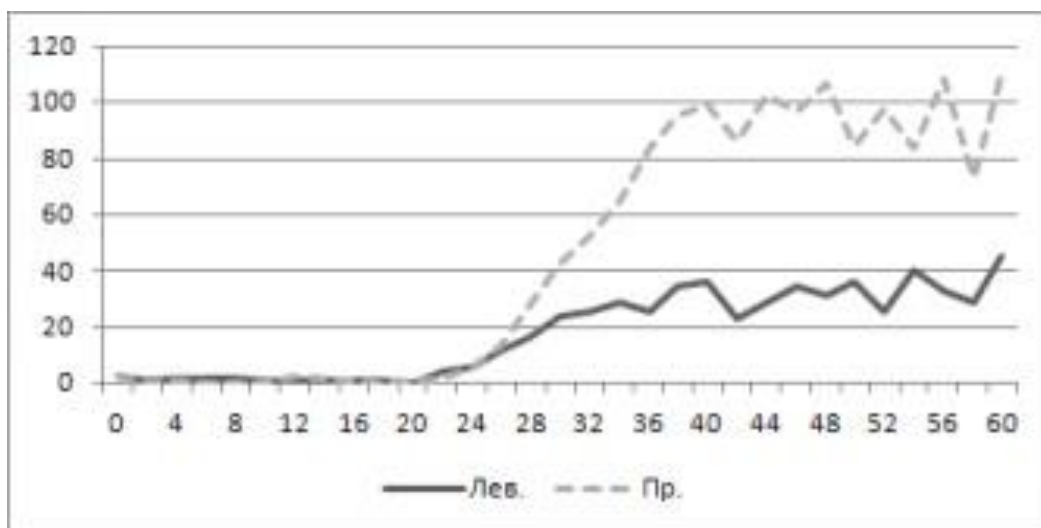


б

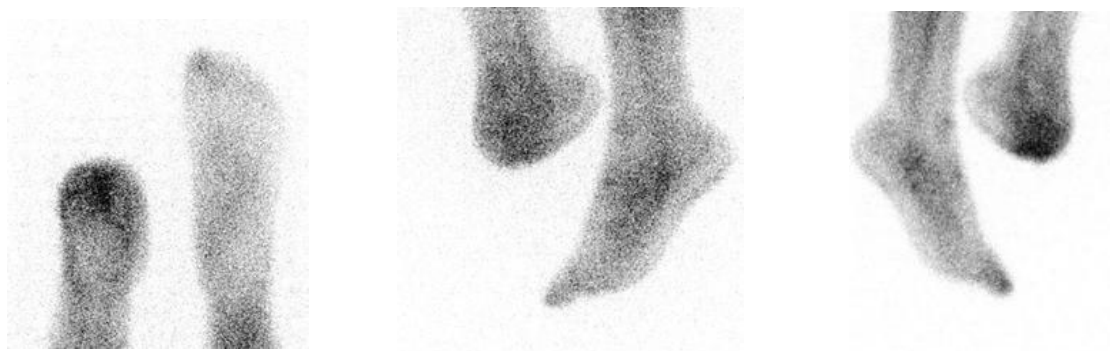


в

Рисунок 13 – Пациент П., 62 года. СД 2-го типа, ишемическая форма СДС. Трехфазная сцинтиграфия. Сосудистая фаза (*а*): поступление РФП в сосуды левой стопы значительно замедлено и снижено. Мягкотканая фаза (*б*): накопление РФП в мягких тканях левой стопы диффузно понижено. Костная фаза (*в*): накопление РФП в костях правой и левой конечностей достаточное. Участки гиперфиксации индикатора в костях и суставах правой и левой стоп соответствуют дегенеративно-дистрофическим изменениям



а



б



в

Рисунок 14 – Пациент Ф., 56 лет. Состояние после ампутации правой стопы на уровне сустава Лисфранка. Остеомиелит костей предплюсны правой стопы. Трехфазная сцинтиграфия. Сосудистая фаза (*а*): поступление РФП в сосуды области предплюсны справа несколько ускорено и значительно повышено по сравнению с симметричным участком. Мягкотканая фаза (*б*): определяется гиперфиксация РФП высокой интенсивности в мягких тканях области предплюсны справа. Костная фаза (*в*): определяется гиперфиксация РФП высокой интенсивности в костях предплюсны справа с максимальным накоплением РФП в кубовидной кости

3.1.2. Динамическая магнитно-резонансная ангиография

Оценка скорости поступления индикатора

Выполнено 55 магнитно-резонансных ангиографий. На первом этапе оценки полученных данных проведено сравнение скорости поступления индикатора в артерии стоп в зависимости от формы диабетической стопы.

Медианные значения данного показателя при смешанной (24,0 с) и ишемической (26,0 с) формах СДС были близки. При нейропатической форме синдрома скорость поступления препарата была несколько больше – ее медианное значение составило 20,0 с (рисунок 15).

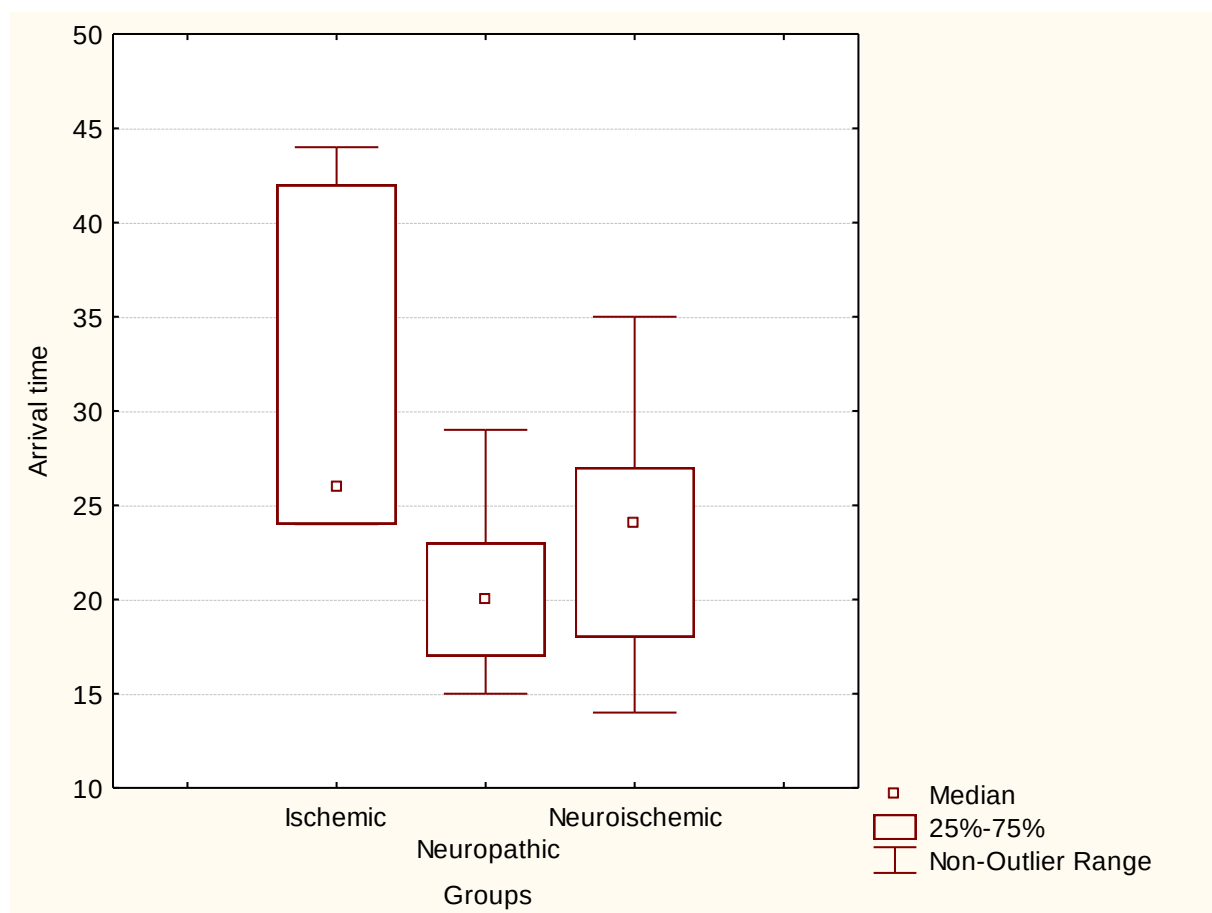


Рисунок 15 – Показатели скорости поступления индикатора (arrival time) в артерии стоп у пациентов с ишемической (ischemic), смешанной (neuroischemic) и нейропатической (neuropathic) формами синдрома диабетической стопы по данным магнитно-резонансной ангиографии, с

Попарное сравнение показателей выявило статистически значимые отличия только между показателями при ишемической и нейропатической формах (таблица 38). При этом скорость поступления индикатора при смешанной и нейропатической формах значимо не отличалась, но имелась тенденция приближения к статистически значимой разнице при сопоставлении результатов исследования ишемической и смешанной форм.

Таблица 38 – Показатели скорости поступления индикатора в артерии стоп в зависимости от формы СДС по данным магнитно-резонансной ангиографии, с

Форма СДС	п	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Ишемическая	5	26,0 (24–42)	p ₁₋₂ =0,104 p ₁₋₃ =0,010 p ₂₋₃ =0,123
2. Смешанная	29	24,0 (18–27)	
3. Нейропатическая	21	20,0 (17–23)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

При разделении оцениваемых случаев в зависимости от наличия и локализации септического процесса получены данные о достаточно близких медианных значениях скорости поступления РФП при асептическом течении заболевания (23,0 с), при гнойном поражении мягких тканей (25,5 с) и костей (20,5 с) (рисунок 16).

Попарное сравнение не выявило статистически значимых отличий между изучаемыми показателями во всех подгруппах (таблица 39).

По аналогии с анализом, проведенным при изучении результатов радионуклидной ангиографии, из подгруппы с асептическим течением процесса были выделены пациенты со стопой Шарко (не осложненной остеомиелитом).

По данным исследования выявлена наибольшая скорость поступления РФП при стопе Шарко (20,0 с) и при септическом течении процесса в костях или мягких тканях (22,0 с) (рисунок 17). Также наблюдалась более медленная медианная скорость поступления индикатора в случае неосложненного остеоартропатией асептического процесса (26,0 с) (рисунок 18).

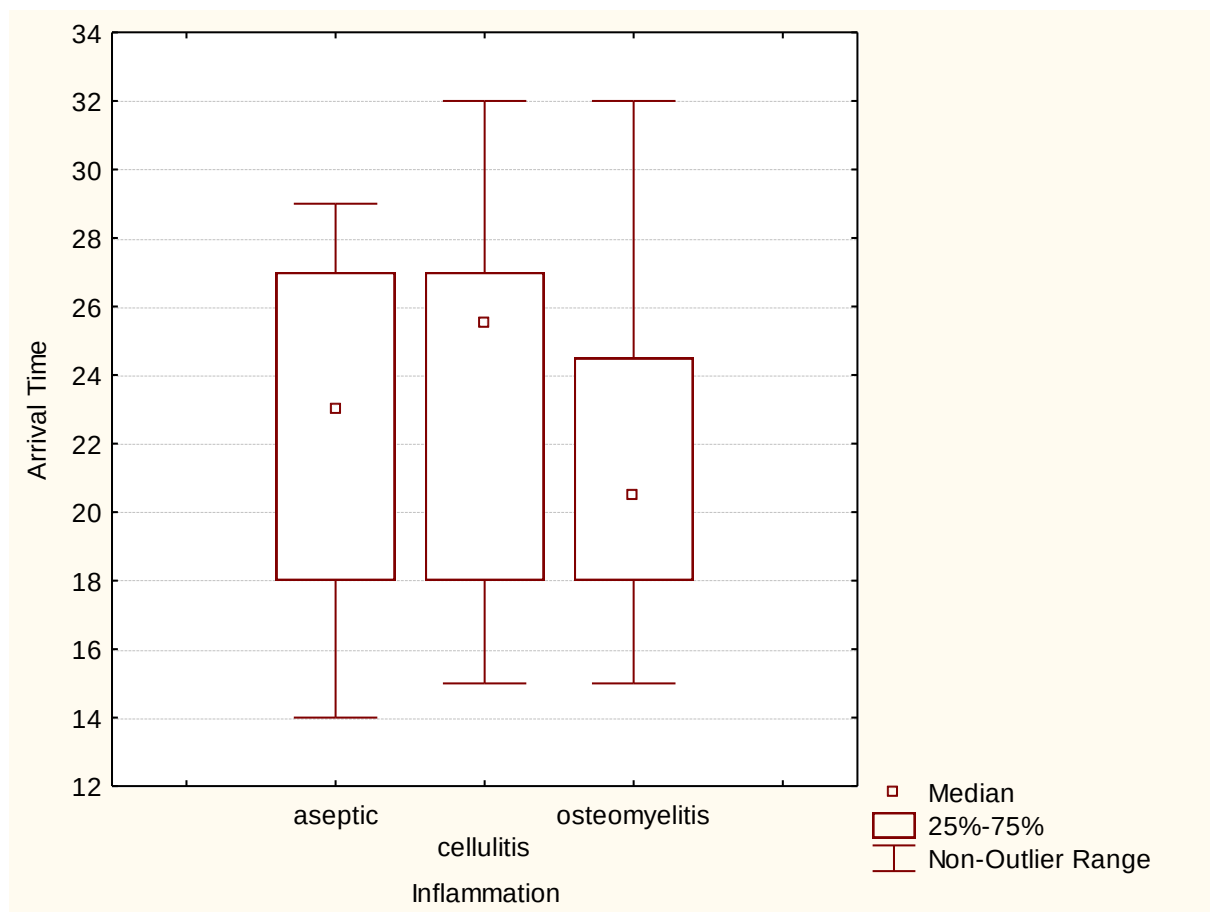


Рисунок 16 – Показатели скорости поступления индикатора (arrival time) в артерии стоп у пациентов с асептическим течением заболевания (aseptic), гнойным поражением мягких тканей (cellulitis) и костей (osteomyelitis) по данным магнитно-резонансной ангиографии, с

Таблица 39 – Показатели скорости поступления индикатора в артерии стоп в зависимости от течения заболевания по данным магнитно-резонансной ангиографии, с

Течение заболевания	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости, р
1. Асептическое	17	23,0 (18–27)	p ₁₋₂ =0,801 p ₁₋₃ =0,886 p ₂₋₃ =0,226
2. Гнойное поражение мягких тканей	10	25,5 (18–27)	
3. Остеомиелит	28	20,5 (18–24,5)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квантили (нижний и верхний).			



Рисунок 17 – Пациент Г., 62 года. СД 2-го типа, смешанная форма СДС. Остеомиелит фаланг I пальца и I плюсневой кости левой стопы. МРА с контрастным усилением 18–34 с (а), 4,00–4,17 мин (б). Ускоренное поступление контраста. Повышенное накопление контраста в мягких тканях фаланг I пальца и I плюсневой кости левой стопы, сохраняющееся длительное время (обозначено стрелкой)

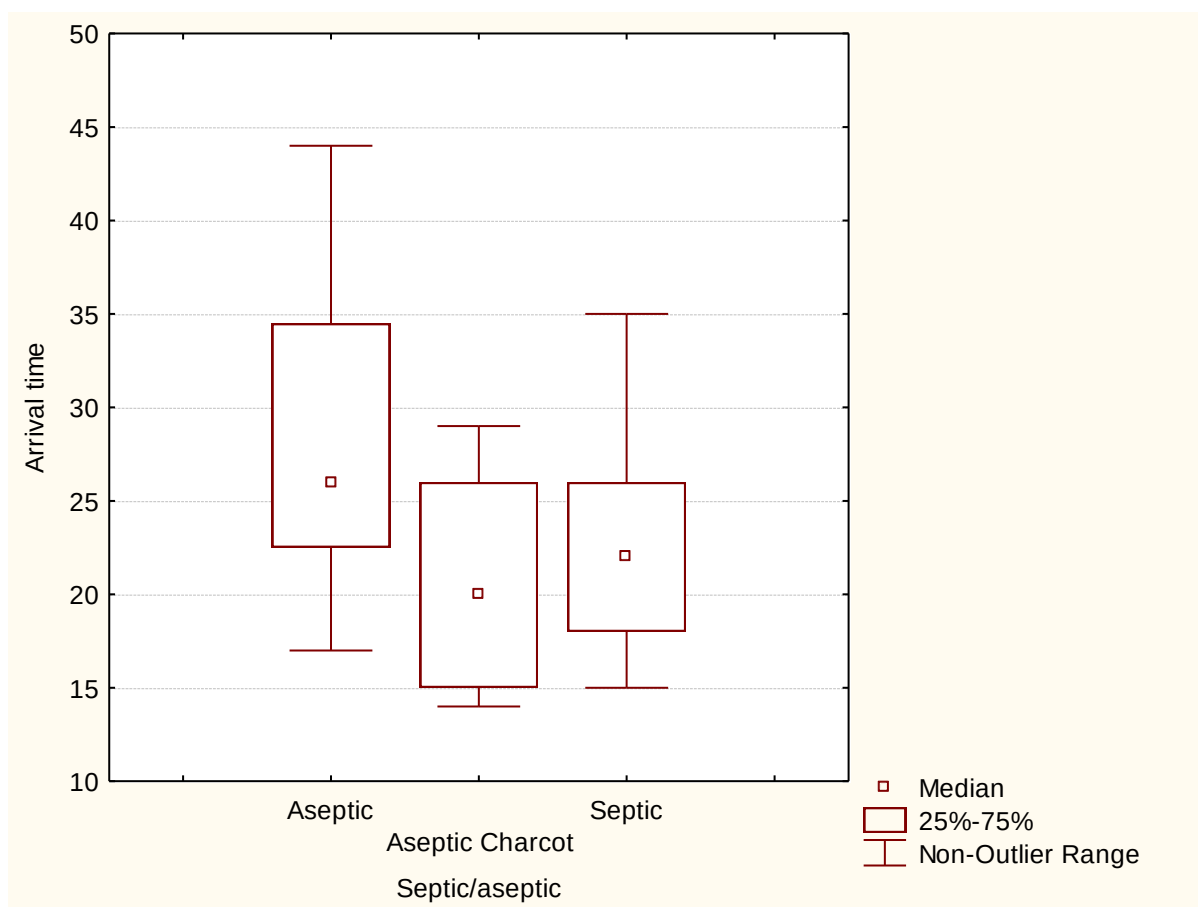


Рисунок 18 – Показатели скорости поступления индикатора (arrival time) в артерии стоп у пациентов с неосложненным асептическим течением заболевания (aseptic), стопой Шарко (aseptic Charcot) и септическим процессом (septic) по данным магнитно-резонансной ангиографии, с

Попарное сравнение не выявило статистически значимых отличий между изучаемыми показателями при септическом течении процесса и стопе Шарко. В то же время имелась тенденция к статистически значимой разнице в скорости кровотока при септическом процессе и стопе Шарко соответственно с асептическим неосложненным процессом (таблица 40).

Таблица 40 – Показатели скорости поступления индикатора в артерии стоп в зависимости от течения заболевания по данным магнитно-резонансной ангиографии, с

Течение заболевания	п	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Асептическое неосложненное	8	26,0 (22,5–34,5)	p ₁₋₂ =0,101 p ₁₋₃ =0,075 p ₂₋₃ =0,425
2. Стопа Шарко	9	20,0 (15–26)	
3. Септическое	38	22,0 (18–26)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

Таким образом, как и в случае радионуклидной ангиографии, установлено, что близкие показатели скорости магистрального кровотока у пациентов с гнойными осложнениями и стопой Шарко препятствуют проведению дифференциальной диагностики гнойных и асептических процессов с помощью изучаемого метода.

На следующем этапе выполнена оценка скорости поступления индикатора в артерии стоп в зависимости от ангиосомной локализации предполагаемого патологического процесса (рисунок 19).

При проведении попарного сравнения не была зафиксирована статистически значимая разница между изучаемыми показателями (таблица 41).

Завершающим этапом оценки скорости поступления индикатора в сосуды стоп по данным магнитно-резонансной ангиографии было выявление ее взаимосвязи с основными биохимическими показателями течения патологического процесса.

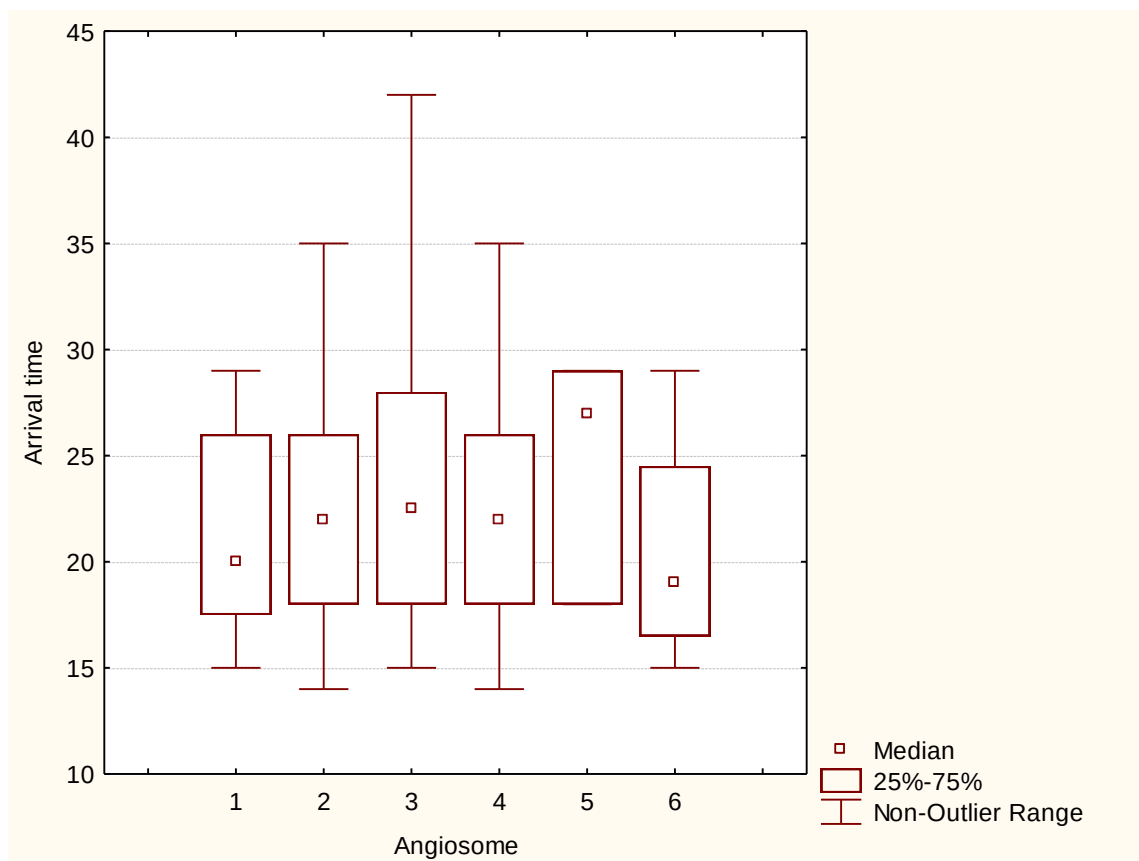


Рисунок 19 – Показатели скорости поступления индикатора (arrival time) в артерии стоп по данным магнитно-резонансной ангиографии в зависимости от ангиосомной (angiosome) локализации патологического процесса, с

Таблица 41 – Показатели скорости поступления индикатора в артерии стоп по данным магнитно-резонансной ангиографии в зависимости от ангиосомной локализации патологического процесса, с

Ангиосома	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1	8	20,0 (17,5–26)	$p_{1-2}=0,869$ $p_{1-3}=0,558$ $p_{1-4}=0,640$ $p_{1-5}=0,358$ $p_{1-6}=0,779$ $p_{2-3}=0,541$ $p_{2-4}=0,560$ $p_{2-5}=0,316$ $p_{2-6}=0,516$ $p_{3-4}=0,868$ $p_{3-5}=0,587$ $p_{3-6}=0,455$ $p_{4-5}=0,420$ $p_{4-6}=0,517$ $p_{5-6}=0,480$
2	33	22,0 (18–26)	
3	22	22,5 (18–28)	
4	39	22,0 (18–26)	
5	3	27,0 (18–29)	
6	4	19,0 (16,5–24,5)	

Обнаружена тенденция к наличию слабой обратной корреляционной взаимосвязи между скоростью поступления индикатора и СОЭ. Значимых связей между данными магнитно-резонансной ангиографии и показателем уровня лейкоцитов в периферической крови, а также уровнями HbA1C не получено (таблица 42, рисунки 20–22).

Таблица 42 – Результаты поиска взаимосвязи скорости поступления индикатора и основных биохимических показателей течения патологического процесса

Лабораторные показатели	n	Коэффициент корреляции r	Уровень статистической значимости p
HbA1C, %	55	–0,049	0,721
Лейкоциты, 10^9 /л	55	–0,094	0,494
СОЭ, мм/ч	55	–0,231	0,089

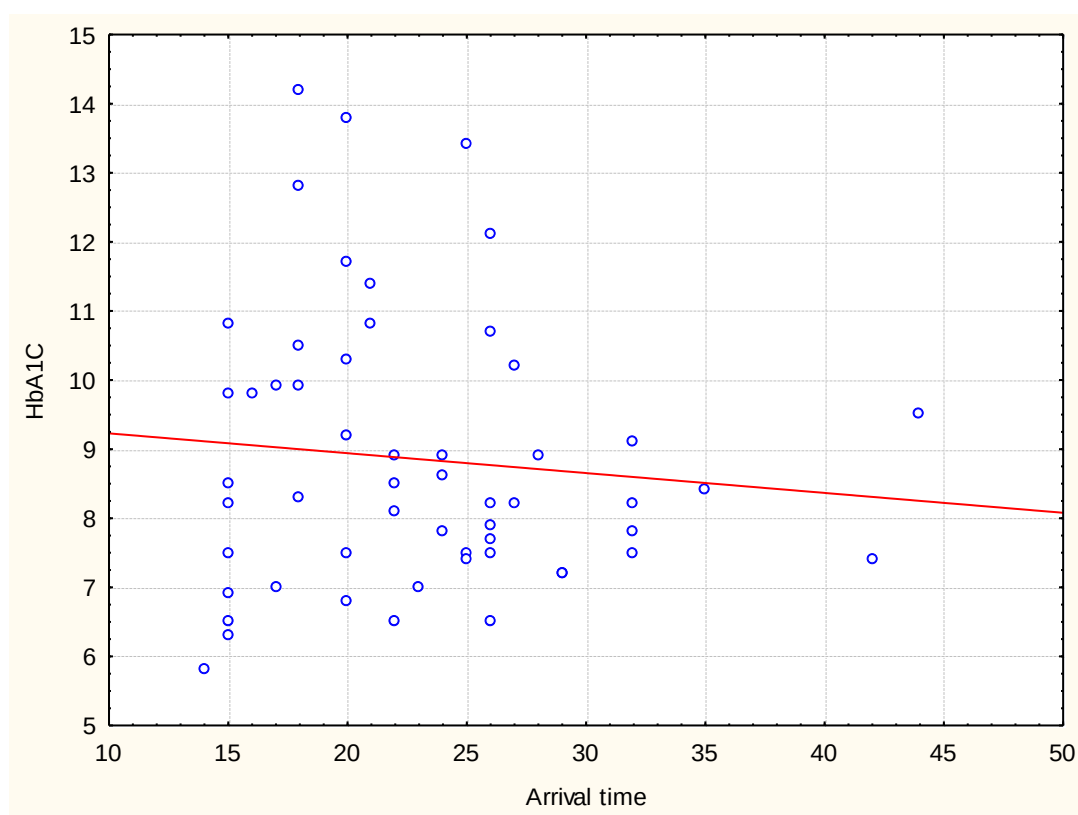


Рисунок 20 – Взаимосвязь скорости поступления индикатора (arrival time) и показателей HbA1C

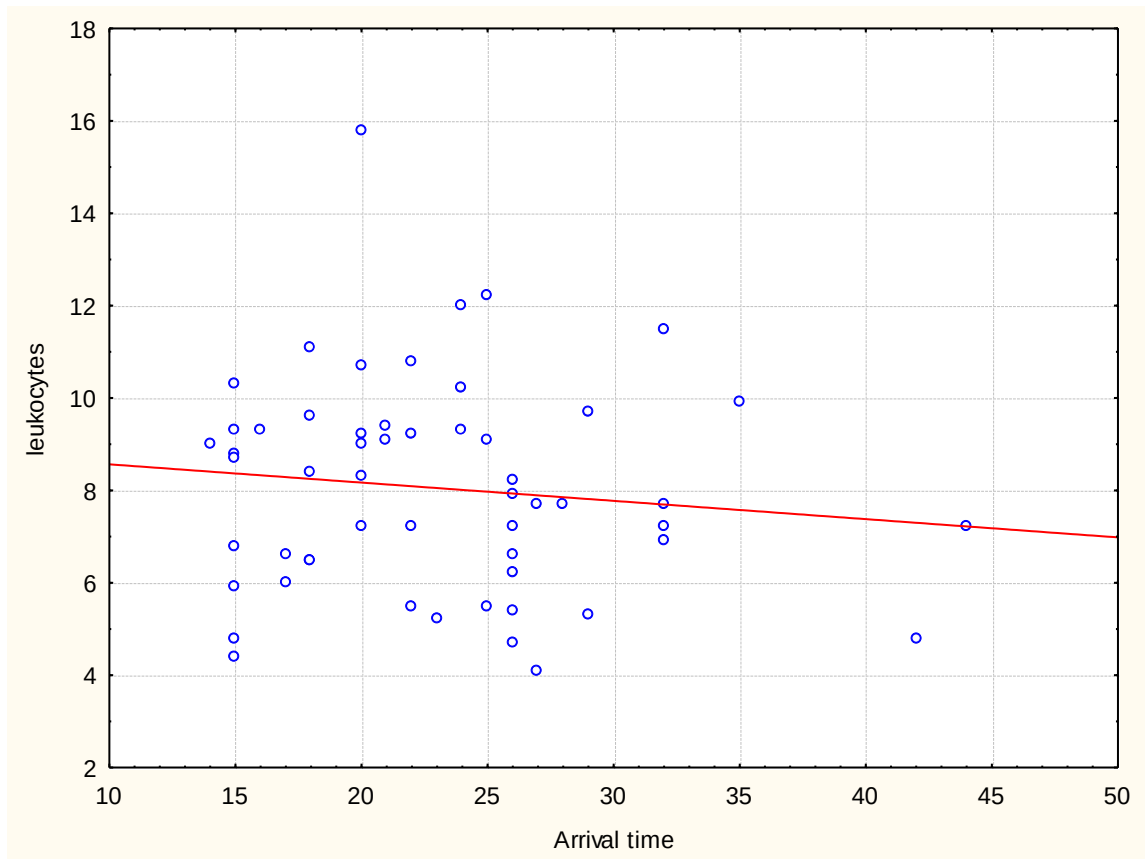


Рисунок 21 – Взаимосвязь скорости поступления индикатора (arrival time) и количества лейкоцитов в периферической крови (leukocytes)

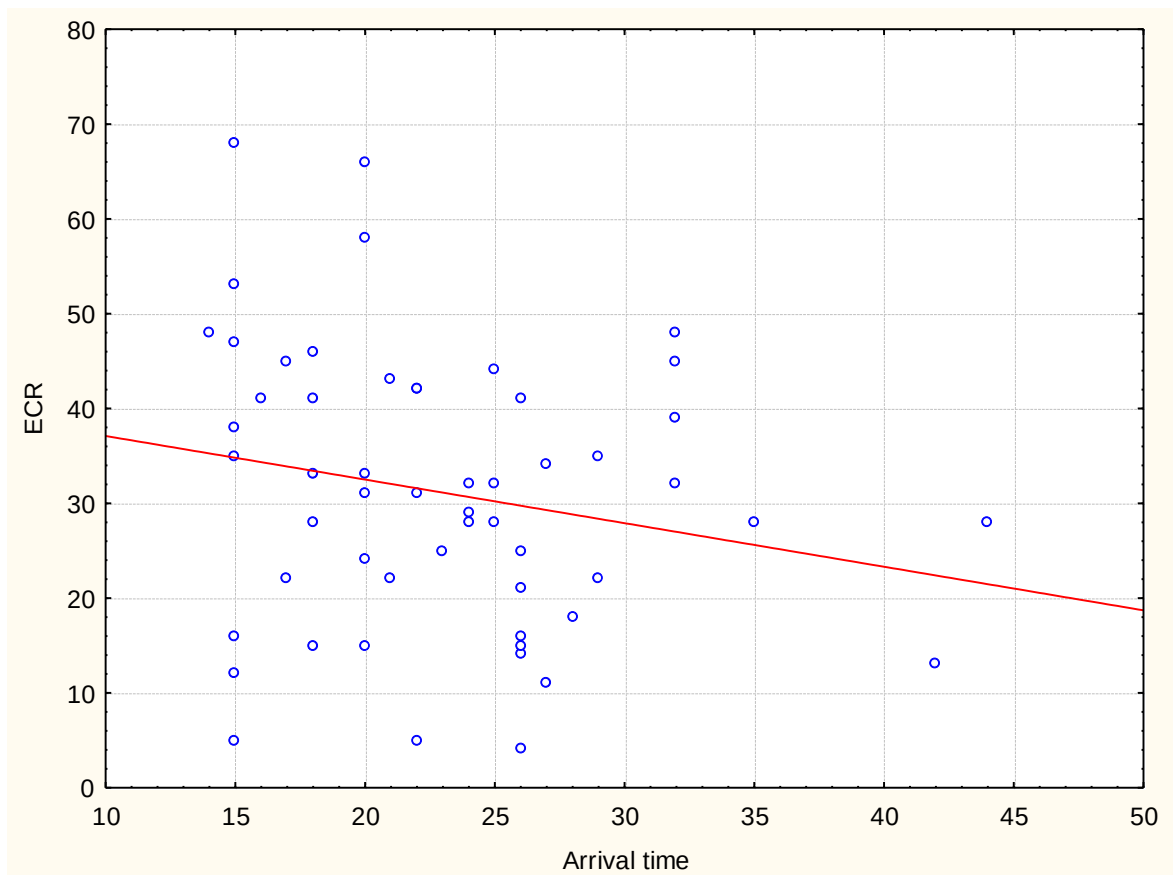


Рисунок 22 – Взаимосвязь скорости поступления индикатора (arrival time) и СОЭ (ESR)

Оценка сосудистой архитектоники

Оценка сосудистой архитектоники артериального звена кровоснабжения является неотъемлемой частью выполнения магнитно-резонансной ангиографии. При анализе полученных данных выделены случаи с сохраненной сосудистой архитектурой (n=19, 34,5 %), локальными стенозами отдельных артерий (n=14, 25,5 %), диффузными стенозами артерий (n=7, 12,7 %) и полным отсутствием визуализации отдельных артерий (n=12, 27,3 %).

Далее проведена оценка данных в зависимости от формы диабетической стопы. В подгруппе с ишемической формой СДС у всех пациентов (n=5, 100 %) выявлено отсутствие визуализации отдельных сосудов в различных сочетаниях с их локальными и диффузными сужениями (таблица 43).

Таблица 43 – Результаты оценки сосудистой архитектоники у пациентов с ишемической формой СДС по данным магнитно-резонансной ангиографии

Характеристика артерий стоп	n	%
Отсутствие изменений	0	0
Локальные стенозы артерий	0	0
Локальные и диффузные стенозы артерий	0	0
Стенозы артерий, отсутствие визуализации отдельных артерий	5	100
Итого	5	100

У пациентов со смешанной формой СДС практически в равной степени были представлены случаи с наличием локальных стенозов (n=9, 31,1 %) и отсутствием визуализации отдельных сосудов (n=9, 30,0 %). Реже встречались пациенты (n=5, 17,2 %) с сочетанием локальных и диффузных стенозов артерий стоп (таблица 44, рисунки 23, 24).

Таблица 44 – Результаты оценки сосудистой архитектоники у пациентов со смешанной формой СДС по данным магнитно-резонансной ангиографии

Характеристика артерий стоп	п	%
Отсутствие изменений	6	20,7
Локальные стенозы артерий	9	31,1
Локальные и диффузные стенозы артерий	5	17,2
Стенозы артерий, отсутствие визуализации отдельных артерий	9	31,0
Итого	29	100

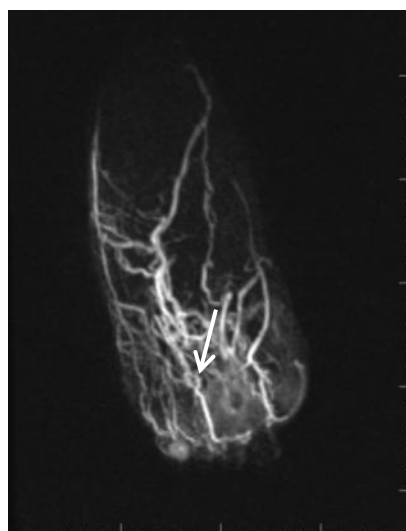


Рисунок 23 – Пациент Г., 65 лет, СД 2-го типа, ишемическая форма СДС, гангрена I пальца правой стопы. МРА с контрастным усилением (35–51 с). Отсутствие визуализации дугообразной артерии и пальцевой артерии II пальца (обозначено стрелкой)



Рисунок 24 – Пациент К., 29 лет, СД 1-го типа, смешанная форма СДС. МРА с контрастным усилением (35–51 с). Отсутствие визуализации пальцевых артерий (обозначено стрелкой)

При нейропатической форме СДС преобладали пациенты с отсутствием изменений сосудистой архитектоники стоп ($n=13$, 61,9 %). Измененная архитектура артериального русла была представлена преимущественно локальными стенозами артерий ($n=5$, 23,8 %). Случаи диффузного сужения артерий ($n=2$, 9,5 %) и отсутствия их визуализации ($n=1$, 4,8 %) были единичными (таблица 45).

Таблица 45 – Результаты оценки сосудистой архитектоники у пациентов с нейропатической формой СДС по данным магнитно-резонансной ангиографии

Характеристика артерий стоп	n	%
Отсутствие изменений	13	61,9
Локальные стенозы артерий	5	23,8
Локальные и диффузные стенозы артерий	2	9,5
Стенозы артерий, отсутствие визуализации отдельных артерий	1	4,8
Итого	21	100

При изучении симптомов нарушения артериальной архитектоники стоп в зависимости от ангиосомной локализации выявлено, что наиболее часто измененные сосуды визуализируются в пределах 2, 3 и 4-й ангиосом. Поражения 1, 5 и 6-й ангиосом носят единичный характер (таблица 46).

Таблица 46 – Выявленные изменения сосудистой архитектоники в зависимости от ангиосомной локализации по данным магнитно-резонансной ангиографии

Ангиосома	n	%
1	1	1,8
2	28	50,9
3	19	34,5
4	23	41,8
5	2	1,8
6	1	3,6

В состоящей из нескольких крупных сосудов ангиосоме 4 выявлено преимущественное поражение дуговой артерии стопы (n=22, 40,0 %), тыльная артерия стопы (n=4, 12,4 %) и латеральная артерия предплюсны поражаются значительно реже (n=2, 6,2 %).

Оценка распределения индикатора

Исследование распределения / накопления контрастного агента в стопе является одним из способов оценки ее микроциркуляторного русла. Среди 55 пациентов достаточное накопление препарата выявлено в 9 (16,4 %) случаях (таблица 47).

Таблица 47 – Результаты оценки накопления контрастного агента у пациентов с осложненным течением СДС по данным магнитно-резонансной ангиографии

Накопление контраста	n	%
Достаточное	9	16,4
Отсутствует	1	1,8
Повышено	45	81,8
Итого	55	100

Один (1,8 %) случай был представлен полным отсутствием визуализации накопления индикатора у пациента со смешанной формой СДС, осложненного гангреной I пальца. На всех полученных МР-изображениях отсутствовала визуализация как сосудистой сети, так и микроциркуляторного русла в зоне интереса (фрагмент ангиосом 2, 4) (рисунок 25).

Наиболее распространенными были случаи с локальным повышением накопления контрастного агента (n=45, 81,8 %), которые встречались преимущественно при смешанной (n=25, 55,6 %) и нейропатической (n=17, 37,8 %) формах СДС (таблица 48, рисунки 26, 27).

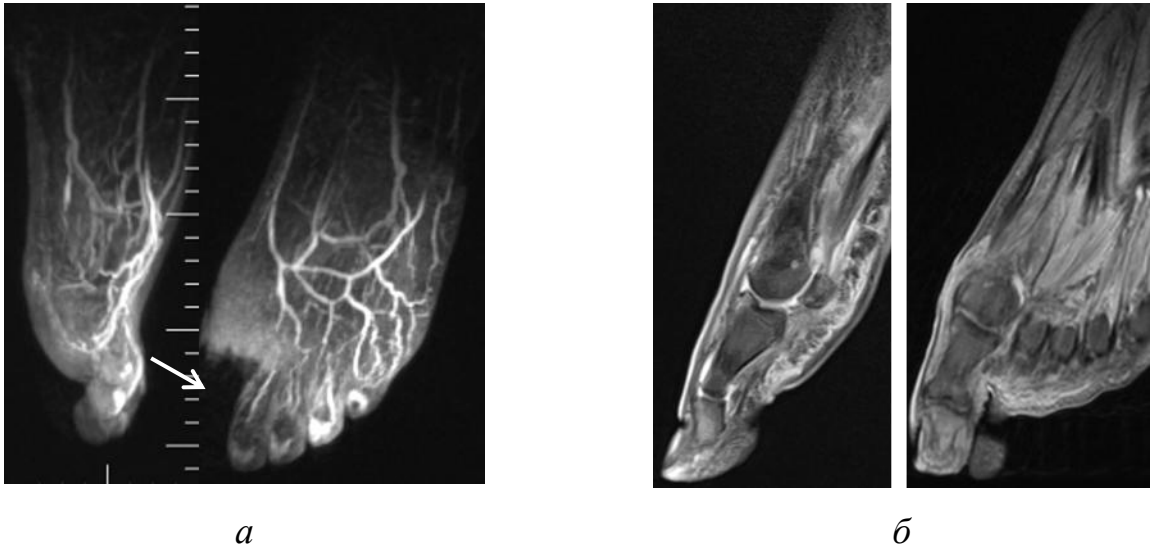


Рисунок 25 – Пациент Е., 54 года. СД 2-го типа, смешанная форма СДС, гангрена I пальца левой стопы. МРА с контрастным усилением (1,44–2,01 мин) (а): отсутствует накопление контраста в I пальце левой стопы (обозначено стрелкой); отсутствие визуализации отдельных плюсневых артерий. МРТ в режиме FSat (б): визуализируется отек костного мозга ногтевой фаланги, минимальный отек окружающих мягких тканей

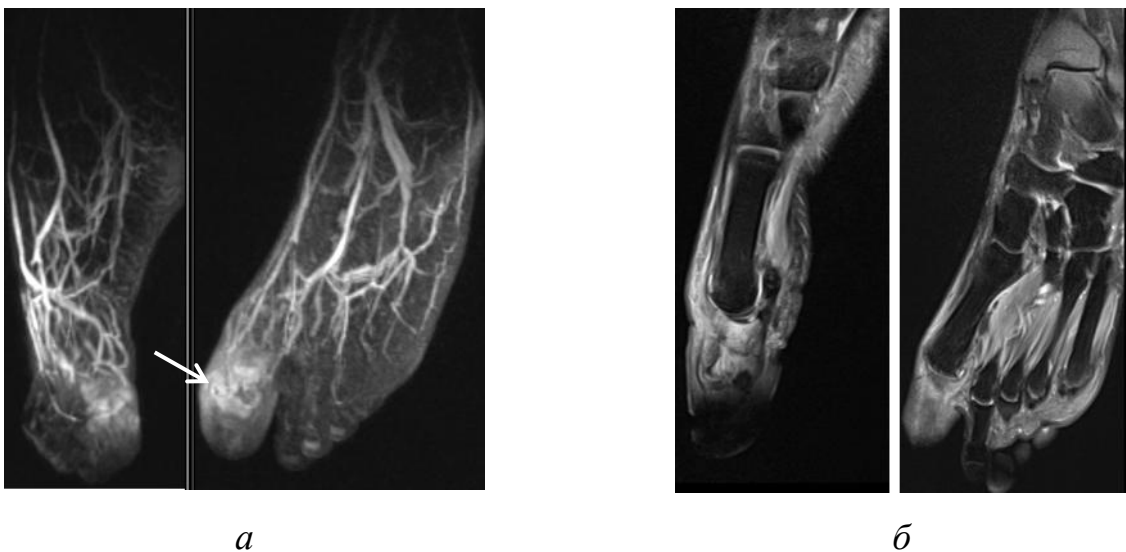


Рисунок 26 – Пациент Л., 27 лет. СД 1-го типа, нейропатическая форма СДС, остеомиелит I пальца левой стопы. МРА с контрастным усилением (18–34 с) (а): повышенное накопление контраста в мягких тканях I пальца левой стопы без четкой визуализации сосудистой архитектоники (обозначено стрелкой); отсутствие визуализации отдельных пальцевых артерий. МРТ в режиме FSat (б): отек костного мозга основной фаланги I пальца; кость визуализируется в виде отдельных фрагментов; жидкость, окружающая межфаланговый сустав и головку I плюсневой кости

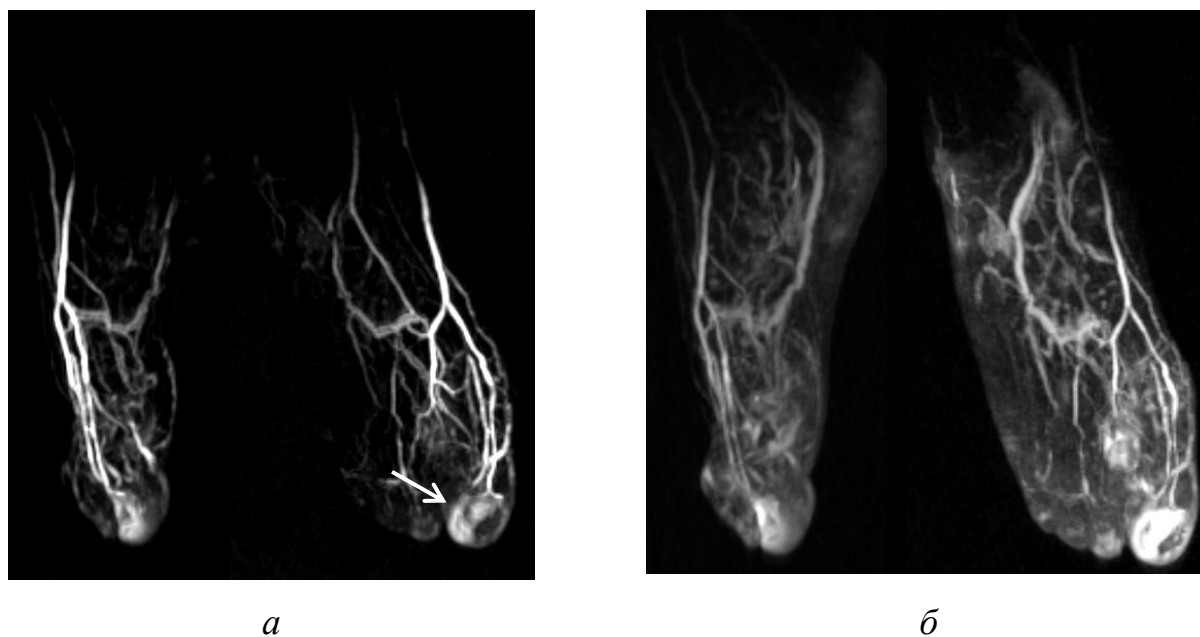


Рисунок 27 – Пациент Б., 63 года. СД 2-го типа, нейропатическая форма СДС. МРА с контрастным усилением 18–34 с (а), 2,57–3,13 мин (б). Выраженное локальное повышение накопления контраста в I пальце правой стопы, сохраняющееся длительное время

Таблица 48 – Случаи повышенного накопления контрастного агента у пациентов с различными формами СДС по данным магнитно-резонансной ангиографии

Форма СДС	п	%
Ишемическая	3	6,7
Смешанная	25	55,6
Нейропатическая	17	37,8
Итого	45	100

Анализ локализации участков повышенного накопления контрастного агента выявил преимущественную его локализацию в ангиосомах 2–4. В единичных случаях локализация контраста наблюдалась в ангиосомах 1 (n=7, 12,7 %) и 5 (n=3, 5,5 %) (таблица 49).

Следующим этапом исследования было сопоставление присутствия участков повышенного накопления парамагнетика и наличия осложнений СДС. Выявлено, что большинство случаев наличия повышенного накопления контрастного агента наблюдается у пациентов с остеомиелитом (n=26, 57,8 %) и гнойным поражением мягких тканей (n=10, 22,2 %) (таблица 50).

Таблица 49 – Участки повышенного накопления контрастного агента в зависимости от ангиосомной локализации по данным магнитно-резонансной ангиографии

Ангиосома	n	%
1	7	12,7
2	20	36,4
3	15	27,3
4	31	56,4
5	3	5,5
6	9	16,4

Таблица 50 – Участки повышенного накопления контрастного агента в зависимости от течения СДС по данным магнитно-резонансной ангиографии

Течение заболевания	n	%
Неосложненное асептическое	1	2,2
Стопа Шарко	8	17,8
Гнойное поражение мягких тканей	10	22,2
Остеомиелит	26	57,8
Итого	45	100

Однако данный симптом присутствовал и при неосложненном течении СДС (n=1, 2,2 %), а также при стопе Шарко (n=8, 22,2 %).

Оценка частоты встречаемости повышенного накопления контрастного агента при различных осложнениях СДС показала, что при гнойных осложнениях она составила 94,7 %, а при стопе Шарко – 88,9 % (рисунок 28).

Для оценки взаимосвязи данного симптома с наличием осложнений СДС выполнен расчет коэффициента ассоциации, который позволил установить, что связь между повышенным накоплением парамагнетика и гнойными осложнениями СДС, а также со стопой Шарко не случайна (таблица 51).

Однако наличие значительной связи этого признака сразу с двумя осложнениями СДС делает его высокочувствительным в диагностике остеомиелита (94,7 %), но крайне низкоспецифичным (47,1 %) (таблица 52).

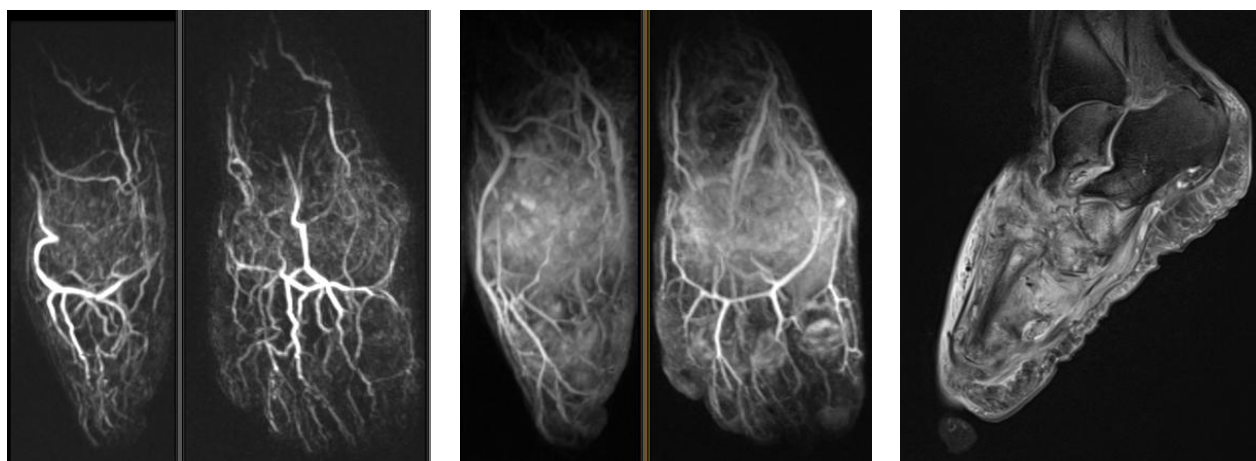
*а**б**в*

Рисунок 28 – Пациент Б., 61 год. СД 2-го типа, нейропатическая форма СДС. Стопа Шарко. МРА с контрастным усилением 18–34 с (*а*), 1,37–1,53 мин (*б*).

Выраженное диффузное повышенное накопление контраста на уровне предплюсны и плюсны, сохраняющееся длительное время. МРТ в режиме FSat (*в*). Распространенная деструкция костей предплюсны с дезорганизацией предплюсне-плюсневых суставов, отек костного мозга костей предплюсны

Таблица 51 – Оценка взаимосвязи симптома повышенного накопления контрастного агента и течения СДС по данным магнитно-резонансной ангиографии

Течение заболевания	хи-квадрат	р
Септическое	28,4	<0,001
Стопа Шарко	9,9	0,002

Таблица 52 – Эффективность симптома повышенного накопления контрастного агента в диагностике гнойных осложнений СДС по данным магнитно-резонансной ангиографии

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	94,7
Специфичность, %	47,0
Точность, %	80,0
ППУ, %	80,0
ОПУ, %	80,0
Примечания: ППУ – положительный предсказательный уровень; ОПУ – отрицательный предсказательный уровень.	

Визуализация венозного русла

Ранняя визуализация венозного русла при проведении магнитно-резонансной ангиографии отражает наличие артериовенозного шунтирования. Данный симптом встречался у 18 из 55 исследуемых пациентов (32,7%) (рисунок 29).

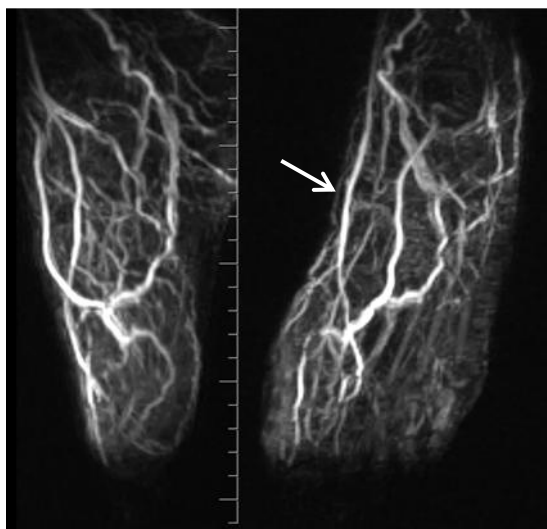


Рисунок 29 – Пациент Д., 54 года. СД 2-го типа, смешанная форма СДС. МРА с контрастным усилением (18–34 с). Ранняя визуализация венозного оттока (обозначена стрелкой) – ускоренный артериовенозный транспорт

Ранняя визуализация венозного русла регистрировалась только при нейропатической (n=11, 61,1 %) и смешанной (n=7, 38,9 %) формах СДС (таблица 53).

Таблица 53 – Случаи ранней визуализации венозного русла у пациентов с различными формами СДС по данным магнитно-резонансной ангиографии

Форма СДС	n	%
Ишемическая	0	0
Смешанная	7	38,9
Нейропатическая	11	61,1
Итого	18	100

При анализе наличия ранней визуализации венозного русла в зависимости от осложнений СДС выявлено, что большинство случаев повышенного накопления

контрастного агента было у пациентов со стопой Шарко (n=9, 50,0 %) и остеомиелитом (n=8, 44,4 %) (таблица 54).

Оценка частоты встречаемости изучаемого симптома при различных осложнениях СДС показала, что при гнойных осложнениях она составила 23,7 %, а при стопе Шарко – 100 %.

Таблица 54 – Случаи ранней визуализации венозного русла в зависимости от течения СДС по данным магнитно-резонансной ангиографии

Течение заболевания	n	%
Неосложненное асептическое	0	0
Стопа Шарко	9	50,0
Гнойное поражение мягких тканей	1	5,6
Остеомиелит	8	44,4
Итого	45	100

Расчет коэффициента ассоциации позволил установить связь между ранней визуализацией венозного русла и стопой Шарко. Отсутствовала достоверная взаимосвязь данного симптома с гнойными осложнениями СДС (таблица 55).

Таблица 55 – Оценка взаимосвязи симптома повышенного накопления контрастного агента и течения СДС по данным магнитно-резонансной ангиографии

Течение заболевания	хи-квадрат	p
Септическое	2,4	0,125
Стопа Шарко	17,0	<0,001

Таким образом, ранняя визуализация венозного русла не является патогномоничным симптомом выявления гнойных осложнений СДС, однако может с чувствительностью 100 % и специфичностью 80,43 % использоваться в качестве критерия диагностики диабетической остеоартропатии (таблица 56).

Таблица 56 – Эффективность симптома ранней визуализации венозного русла в диагностике стопы Шарко по данным магнитно-резонансной ангиографии

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	100
Специфичность, %	80,43
Точность, %	83,64
ППУ, %	50,00
ОПУ, %	100

3.2. Лучевые методы исследования в выявлении гнойных осложнений СДС

3.2.1. Трехфазная сцинтиграфия костей и мягких тканей

Выполнено 107 диагностических исследований пациентов с подозрением на осложненное течение СДС. В связи с тем что в отечественной клинической практике зачастую выполняется только третья (костная) фаза трехфазной сцинтиграфии, первоначально произведена оценка диагностических возможностей данной методики. В качестве критерия наличия гнойного поражения костей стоп использовался факт повышенной фиксации индикатора в соответствующей области. Получено 46 истинно положительных (ИП), 14 истинно отрицательных (ИО) и значительное количество (n=47) ложноположительных (ЛП) результатов (таблица 57).

Таблица 57 – Результаты остеосцинтиграфии при выявлении гнойных осложнений СДС

Результат	n
ИП	46
ИО	14
ЛП	47
ЛО	0

ЛП результаты наблюдались у всех (n=21) пациентов со стопой Шарко, а также у больных с дегенеративно-дистрофическими процессами в костях и

суставах стоп (n=26), в том числе и с наличием вторичных асептических воспалительных процессов. Обращает на себя внимание отсутствие ложноотрицательных (ЛО) результатов при данном исследовании.

В итоге получены 100 % показатели чувствительности метода при крайне низкой его специфичности (22,95 %). Высокий отрицательный предсказательный уровень метода (100 %) позволяет рекомендовать его применение только с целью исключения патологического процесса (таблица 58).

Таблица 58 – Эффективность остеосцинтиграфии в выявлении гнойных осложнений СДС

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	100
Специфичность, %	22,95
Точность, %	56,07
ППУ, %	49,46
ОПУ, %	100

При анализе полученных данных в зависимости от формы диабетической стопы выявлено преобладание ЛП результатов в группе пациентов с нейропатической формой, для которых характерно повышение активности костного обмена (таблица 59).

Таблица 59 – Результаты остеосцинтиграфии в выявлении гнойных осложнений при различных формах СДС

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	2	34	10
ИО	5	6	3
ЛП	0	14	33
ЛО	0	0	0

Обращает на себя внимание отсутствие ЛП и ЛО результатов при выполнении исследования у пациентов с ишемической формой СДС, что

способствовало высокой диагностической эффективности метода при исследовании данного контингента больных (таблица 60).

Таблица 60 – Эффективность остеосцинтиграфии в выявлении гнойных осложнений в зависимости от формы СДС

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	100	100	100
Специфичность, %	100	30,00	8,33
Точность, %	100	74,07	28,26
ППУ, %	100	70,83	23,26
ОПУ, %	100	100	100

На следующем этапе была проанализирована эффективность классической радионуклидной методики выявления гнойных воспалительных процессов с применением остеотропных препаратов – трехфазной сцинтиграфии. В качестве критерия наличия патологического процесса использовалась триада: повышенное и ускоренное поступление препарата в сосудистую фазу исследования в сочетании с гиперфиксацией РФП в мягких тканях и костях зоны интереса. При этом получено 44 ИП, 29 ИО результатов (таблица 61). По сравнению с использованием только костной фазы исследования снизилось количество ЛП результатов (n=32), среди которых большинство (n=21) регистрировалось у пациентов со стопой Шарко. Оставшиеся (n=11) ЛП результаты отмечены у пациентов с выраженными дегенеративно-дистрофическими процессами, осложненными вторичным воспалением (активированный остеоартроз).

Таблица 61 – Результаты трехфазной сцинтиграфии в выявлении гнойных осложнений СДС

Результат	n
ИП	44
ИО	29
ЛП	32
ЛО	2

В итоге получены существенно более высокие, однако неудовлетворительные показатели специфичности метода (47,54 %) при незначительном снижении чувствительности (95,65 %) (таблица 62).

Таблица 62 – Эффективность трехфазной сцинтиграфии в выявлении гнойных осложнений СДС

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	95,65
Специфичность, %	47,54
Точность, %	68,22
ППУ, %	57,89
ОПУ, %	93,55

Для уточнения причин получения ЛП и ЛО результатов проанализированы данные в зависимости от формы СДС. Установлено, что большинство ЛП результатов, как и в предыдущем случае, характерно для пациентов с нейропатической формой синдрома (таблица 63).

Особый интерес вызывает появление двух ЛО результатов, которые были получены у одного пациента с ишемической формой СДС вследствие отсутствия характерной триады воспаления на фоне редуцированного кровотока, а также у одного пациента с нейропатической формой СДС из-за неотчетливого повышения накопления индикатора в мягкотканую фазу исследования.

Таблица 63 – Результаты трехфазной сцинтиграфии в выявлении гнойных осложнений при различных формах СДС

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	1	34	9
ИО	5	9	15
ЛП	0	11	21
ЛО	1	0	1

В итоге наиболее чувствительной методика оказалась при смешанной и нейропатической формах СДС, а максимальная специфичность получена при ишемической форме (таблица 64).

Таблица 64 – Эффективность трехфазной сцинтиграфии в выявлении гнойных осложнений в зависимости от формы СДС

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	50,00	100	90,00
Специфичность, %	100	45,00	41,67
Точность, %	85,71	79,63	52,17
ППУ, %	100	75,56	30,00
ОПУ, %	83,33	100	93,75

На следующем этапе проведена оценка интенсивности фиксации индикатора в мягкотканую и костную фазы исследования при различных формах СДС у пациентов с гнойными осложнениями.

Наиболее низкие медианные (1,05) показатели разницы в накоплении индикатора в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком в мягкотканую фазу исследования получены при ишемической форме СДС (рисунок 30). Наиболее высоким (3,67) оказалось накопление индикатора при нейропатической форме.

При этом попарное сравнение выявило статистически значимое отличие между изучаемыми показателями при смешанной и нейропатической формах. Несмотря на низкие медианные значения фиксации индикатора, достоверной разницы в накоплении препарата при ишемической форме по сравнению с нейропатической и смешанной получено не было из-за большого разброса данных (Q_1 – Q_3 ; 0,68–4,35) и небольшого количества исследований (таблица 65).

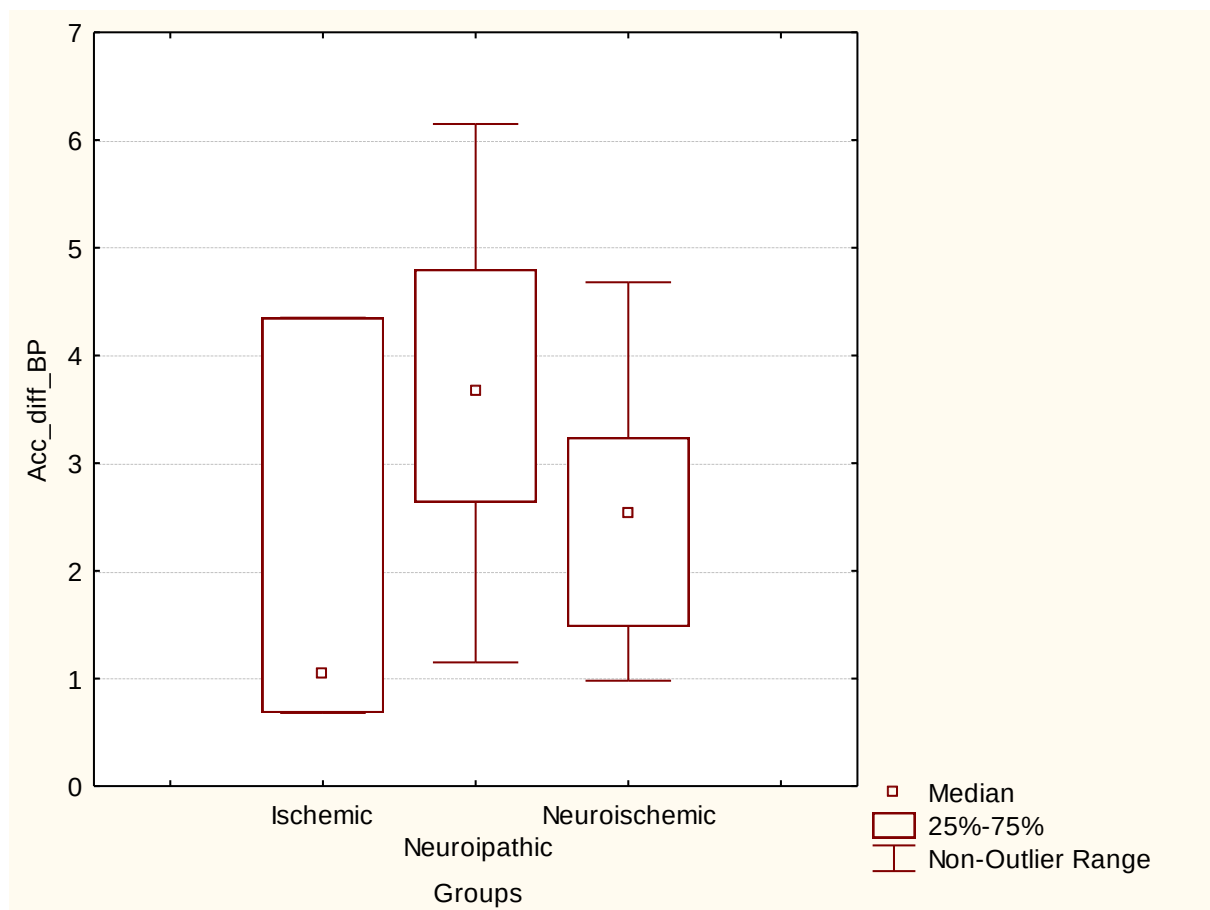


Рисунок 30 – Показатели разницы в накоплении индикатора в мягкотканую фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (Acc-diff_BP) у пациентов с ишемической (ischemic), смешанной (neuroischemic) и нейропатической (neuropathic) формами синдрома диабетической стопы, осложненными гнойным процессом, по данным трехфазной сцинтиграфии

Таблица 65 – Показатели разницы в накоплении индикатора в мягкотканую фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком в зависимости от формы СДС у пациентов с гнойными осложнениями по данным трехфазной сцинтиграфии

Форма СДС	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Ишемическая	3	1,05 (0,68–4,35)	p ₁₋₂ =0,297 p ₁₋₃ =0,149 p ₂₋₃ =0,009
2. Смешанная	45	2,53 (1,48–3,24)	
3. Нейропатическая	12	3,67 (2,64–4,80)	
Примечание: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квантили (нижний и верхний).			

В костную фазу исследования сохранялась тенденция к наиболее низкому медианному накоплению препарата при ишемической форме СДС (1,25) (рисунок 31).

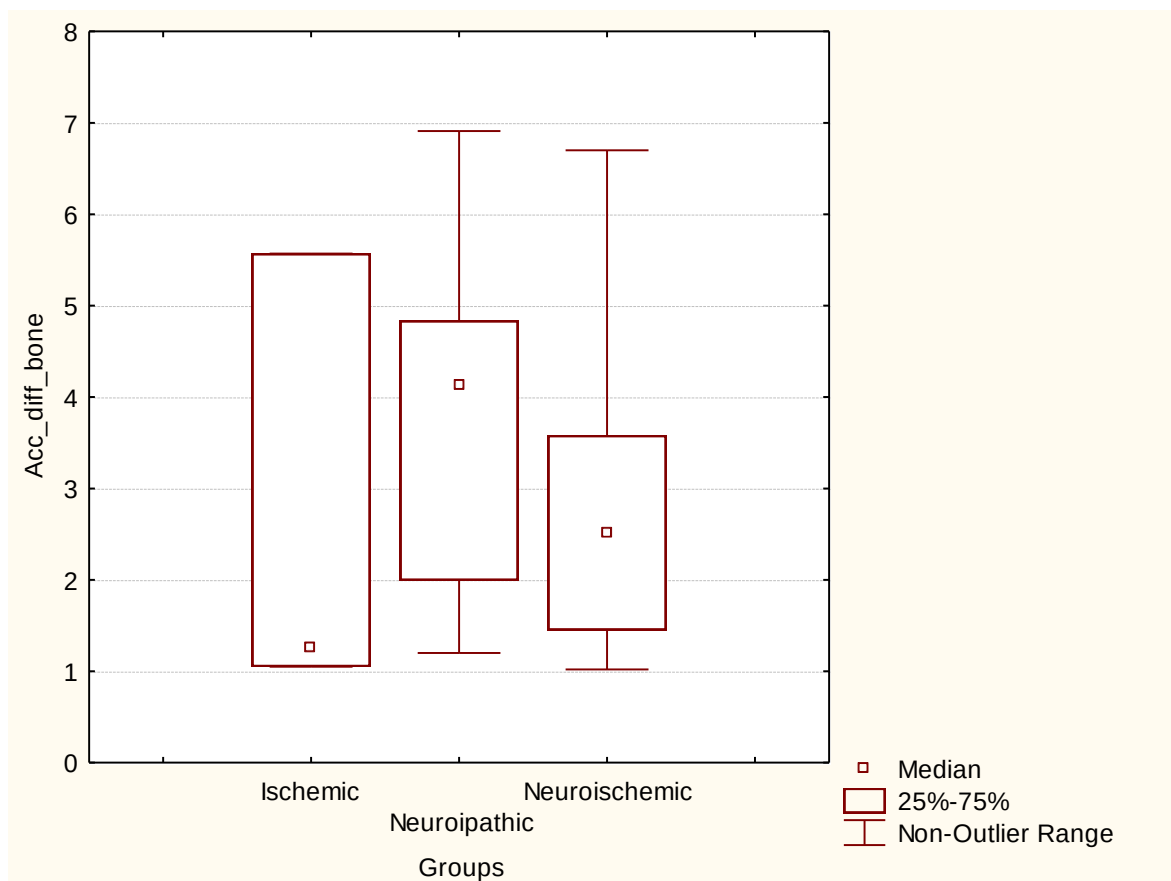


Рисунок 31 – Показатели разницы в накоплении индикатора в костную фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (Acc-diff_bone) у пациентов с ишемической (ischemic), смешанной (neuroischemic) и нейропатической (neuropathic) формами синдрома диабетической стопы, осложненными гнойным процессом, по данным трехфазной сцинтиграфии

Попарное сравнение данных показателей не выявило отличия в накоплении препарата при разных формах СДС (таблица 66).

Проведен анализ различий в фиксации индикатора у пациентов с асептическим течением процесса, гнойным поражением мягких тканей и костей. Медианные значения накопления РФП в мягкотканую фазу исследования были близки при асептическом течении процесса (1,25) и при поражении мягких тканей (1,43). В то же время при наличии остеомиелита получено значительно

более высокое медианное накопление препарата в окружающих мягких тканях (3,08) (рисунок 32).

Таблица 66 – Показатели разницы в накоплении индикатора в костную фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком в зависимости от формы СДС у пациентов с гнойными осложнениями по данным трехфазной сцинтиграфии

Форма СДС	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Ишемическая	3	1,25 (1,05–5,57)	p ₁₋₂ =0,565 p ₁₋₃ =0,312 p ₂₋₃ =0,083
2. Смешанная	45	2,51 (1,45–3,58)	
3. Нейропатическая	12	4,12 (2,00–4,84)	
Примечание: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

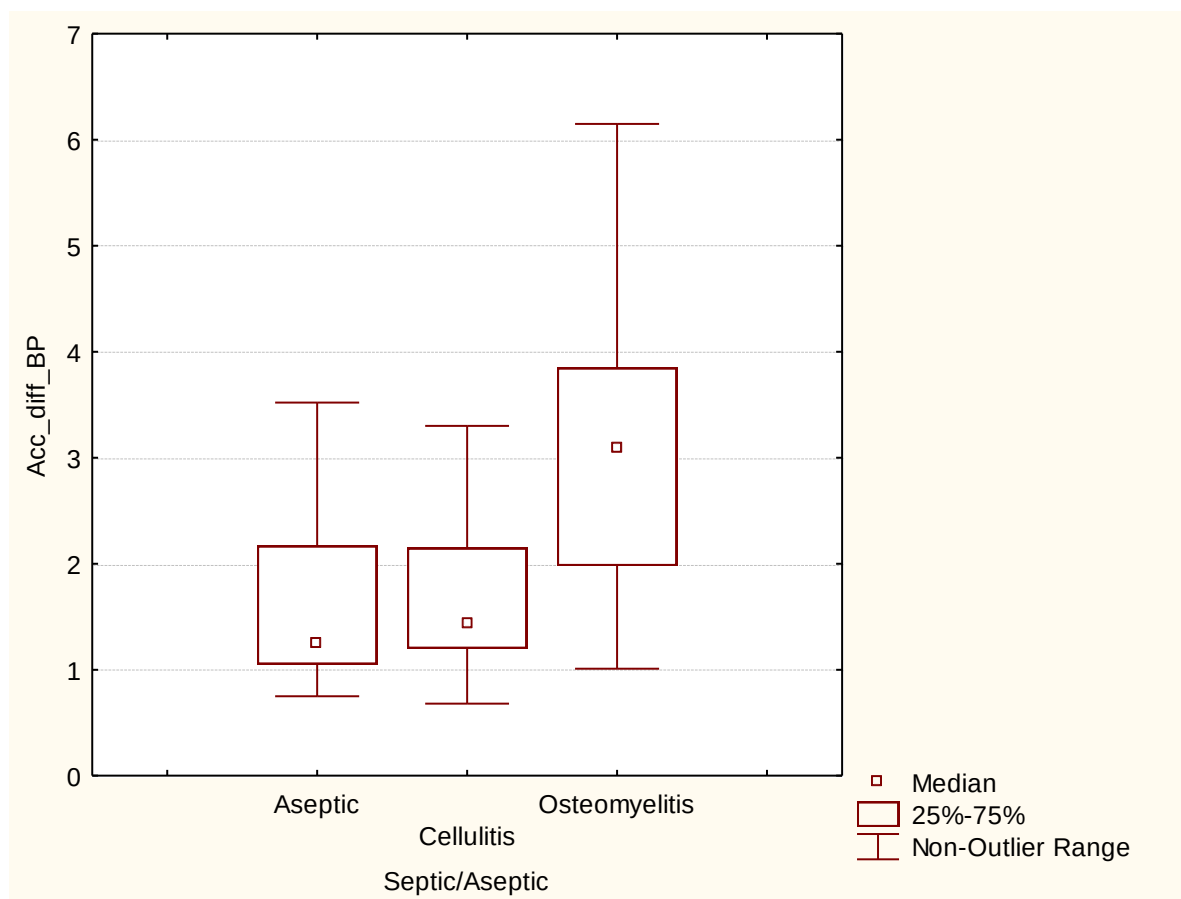


Рисунок 32 – Показатели разницы в накоплении индикатора в мягкотканую фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (Acc-diff_BP) у пациентов с асептическим течением заболевания (aseptic), гнойным поражением мягких тканей (cellulitis) и костей (osteomyelitis) по данным трехфазной сцинтиграфии

Попарное сравнение полученных данных показало статистически значимые отличия в накоплении индикатора в мягких тканях при остеомиелите по сравнению с асептическим течением заболевания и наличием гнойного поражения мягких тканей (таблица 67). Данный феномен можно объяснить ранним наступлением костной фазы исследования, характерным для остеомиелита, которое повысило интенсивность фиксации РФП за счет суммарного эффекта при проведении расчетов в планарном режиме.

Таблица 67 – Показатели разницы в накоплении индикатора в мягкотканую фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком в зависимости от течения заболевания по данным трехфазной сцинтиграфии

Течение заболевания	п	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Асептическое	47	1,25 (1,05–2,17)	p ₁₋₂ =0,430 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001
2. Гнойное поражение мягких тканей	14	1,43 (1,2–2,15)	
3. Остеомиелит	46	3,08 (1,99–3,85)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

Обращает на себя внимание то, что не было получено отличий при асептическом течении процесса и гнойном процессе в мягких тканях.

Медианные значения накопления РФП в костную фазу исследования значительно отличались и составили 1,62 при асептическом течении процесса, 1,18 при изолированном поражении мягких тканей и 3,25 при остеомиелите (рисунок 33).

Отличия в накоплении индикатора подтверждались и при попарном сравнении (таблица 68).

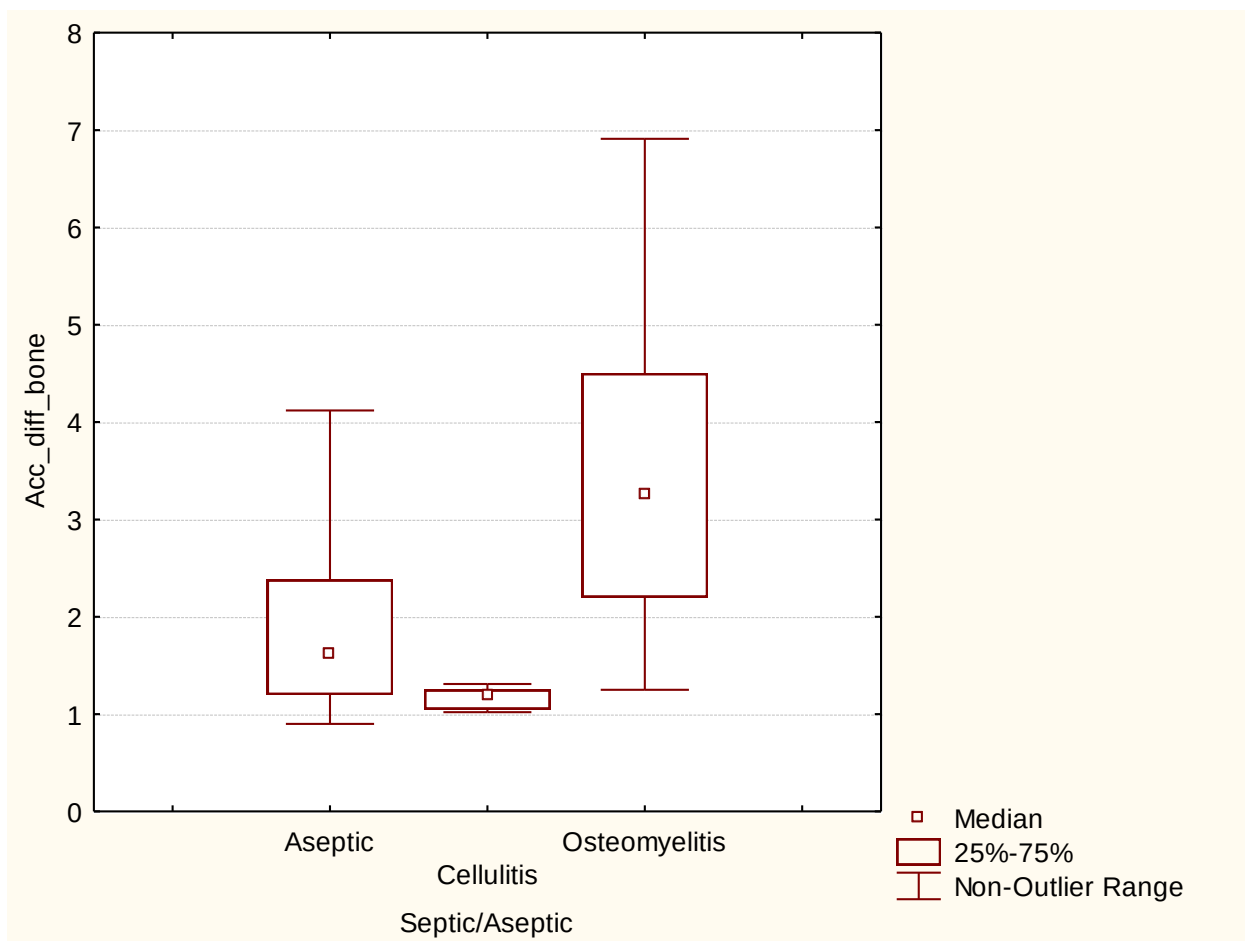


Рисунок 33 – Показатели разницы в накоплении индикатора в костную фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (Acc-diff_bone) у пациентов асептическим течением заболевания (aseptic), гнойным поражением мягких тканей (cellulitis) и костей (osteomyelitis) по данным трехфазной сцинтиграфии

Таблица 68 – Показатели разницы в накоплении индикатора в костную фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком в зависимости от течения заболевания по данным трехфазной сцинтиграфии

Течение заболевания	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Асептическое	47	1,62 (1,20–2,38)	p ₁₋₂ =0,016 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
2. Гнойное поражение мягких тканей	14	1,18 (1,05–1,25)	
3. Остеомиелит	46	3,25 (2,20–4,50)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

Для уточнения причины достаточно высокой разницы накопления индикатора в мягкотканую и костную фазы исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком при асептическом течении процесса из данной подгруппы были выделены пациенты со стопой Шарко (не осложненной остеомиелитом).

В результате выявлена наибольшая медианная фиксация индикатора при наличии стопы Шарко (2,20) и при септическом течении процесса в костях или мягких тканях (2,84). В случае неосложненной остеоартропатией асептического процесса медианная фиксация индикатора была минимальной (1,11) (рисунок 34).

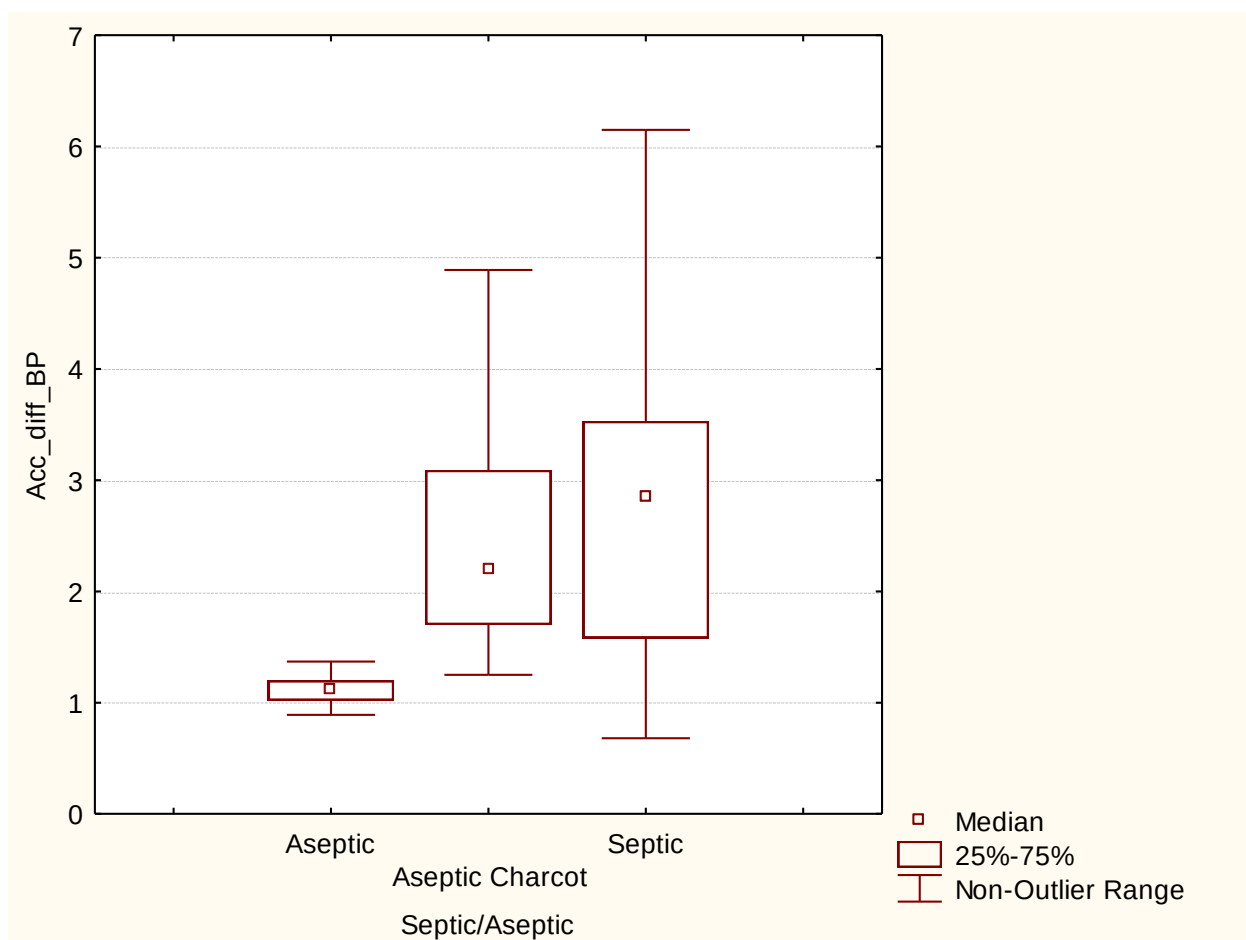


Рисунок 34 – Показатели разницы в накоплении индикатора в мягкотканую фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (Acc-diff_BP) у пациентов с неосложненным асептическим течением заболевания (aseptic), стопой Шарко (aseptic Charcot) и септическим процессом (septic) по данным трехфазной сцинтиграфии

В ходе попарного сравнения не обнаружены статистически значимые отличия между изучаемыми показателями при септическом течении процесса и стопе Шарко, что является причиной многочисленных ЛП результатов диагностики. В то же время статистически значимая разница была получена при септическом процессе и стопе Шарко соответственно с неосложненным асептическим процессом (таблица 69).

Таблица 69 – Показатели разницы в накоплении индикатора в мягкотканую фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком в зависимости от течения заболевания по данным трехфазной сцинтиграфии

Течение заболевания	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Асептическое неосложненное	26	1,11 (1,02–1,20)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,354
2. Стопа Шарко	21	2,20 (1,7–3,09)	
3. Септическое	60	2,84 (1,58–3,53)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

Схожая картина визуализировалась и при оценке накопления РФП в костную фазу исследования, где попарное сравнение полученных показателей свидетельствовало об отсутствии статистически значимых отличий в медианных значениях накопления индикатора в случае наличия гнойного процесса и при стопе Шарко (рисунок 35, таблица 70).

С целью оценки способности трехфазной сцинтиграфии отражать течение заболевания и активность воспалительного процесса был выполнен анализ взаимосвязи накопления индикатора в мягкотканую и костную фазы исследования с основными биохимическими показателями.

Таблица 70 – Показатели разницы в накоплении индикатора в костную фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком в зависимости от течения заболевания по данным трехфазной сцинтиграфии

Течение заболевания	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Асептическое неосложненное	26	1,22 (1,11–1,43)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,609
2. Стопа Шарко	21	2,50 (2,20–3,80)	
3. Септическое	60	2,77 (1,44–4,20)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

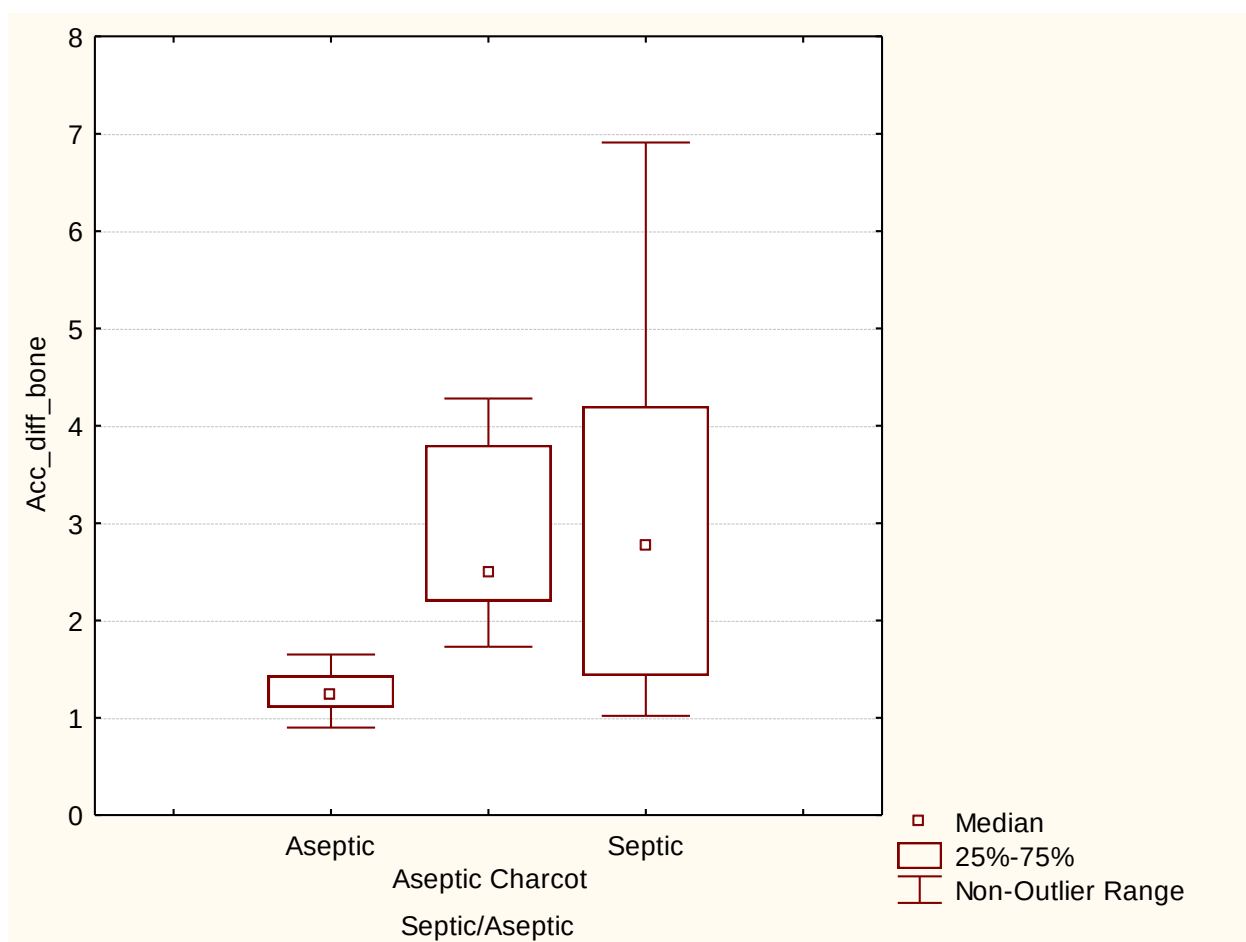


Рисунок 35 – Показатели разницы в накоплении индикатора в костную фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (Acc-diff_bone) у пациентов с неосложненным асептическим течением заболевания (aseptic), стопой Шарко (aseptic Charcot) и септическим процессом (septic) по данным трехфазной сцинтиграфии

Получена слабая статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь между интенсивностью фиксации индикатора в мягкотканую фазу исследования и показателями СОЭ и уровня лейкоцитов в периферической крови. Значимых связей с уровнем HbA1C не обнаружено (таблица 71, рисунки 36–38).

Таблица 71 – Результаты поиска взаимосвязи накопления индикатора в мягкотканую фазу исследования и основных биохимических показателей течения патологического процесса

Лабораторные показатели	n	Коэффициент корреляции r	Уровень статистической значимости p
HbA1C, %	107	0,060	0,541
Лейкоциты, 10^9 /л	107	0,411	<0,001
СОЭ, мм/ч	107	0,367	<0,001

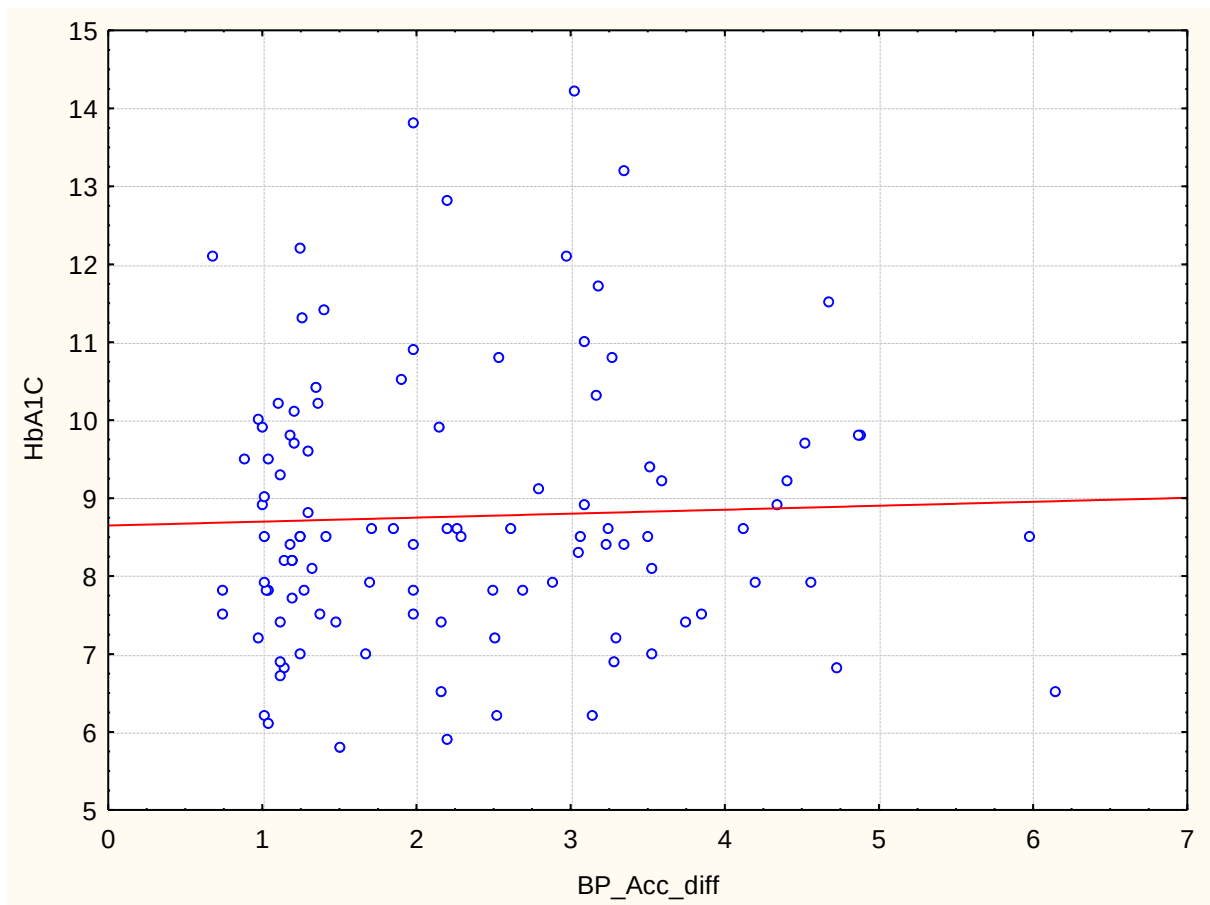


Рисунок 36 – Взаимосвязь разницы в накоплении индикатора в мягкотканую фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (Bone_Acc_diff) и показателей HbA1C

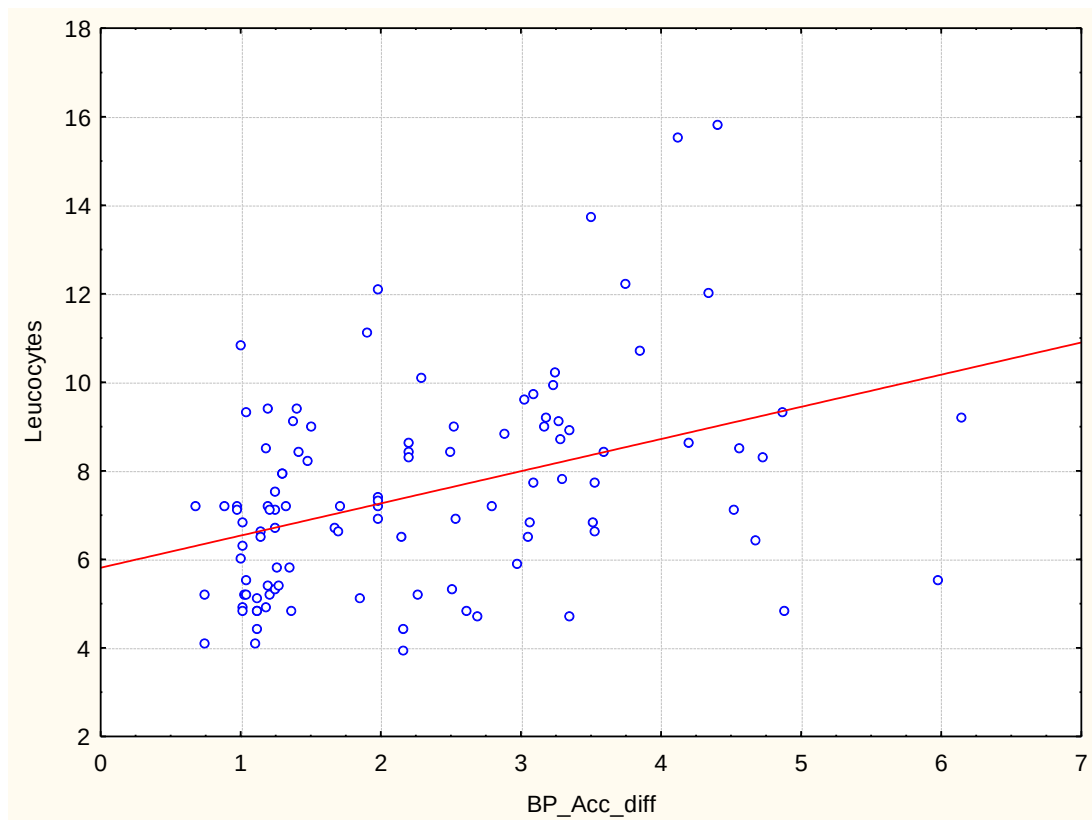


Рисунок 37 – Взаимосвязь разницы в накоплении индикатора в мягкотканую фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (Bone_Acc_diff) и количества лейкоцитов в периферической крови (leukocytes)

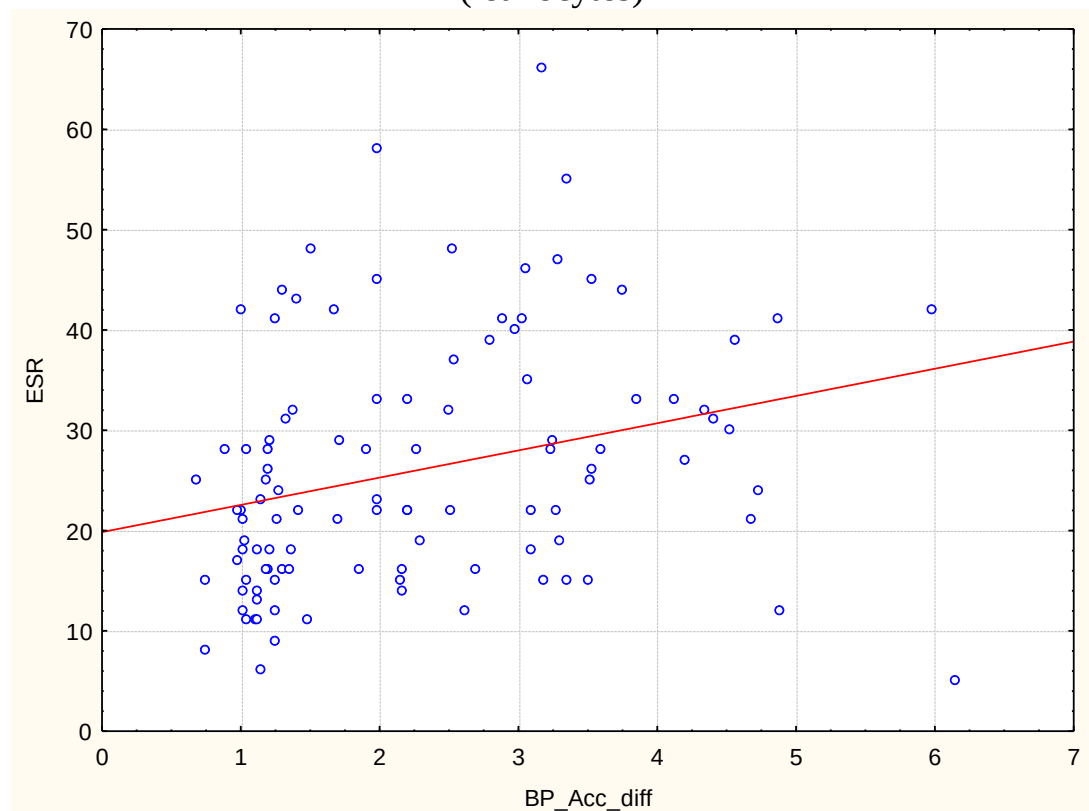


Рисунок 38 – Взаимосвязь разницы в накоплении индикатора в мягкотканую фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (Bone_Acc_diff) и СОЭ (ESR)

Аналогичные достоверные, несколько менее сильные корреляционные связи найдены между интенсивностью фиксации индикатора в костную фазу исследования и показателями СОЭ и уровня лейкоцитов в периферической крови (таблица 72, рисунки 39–41).

Таблица 72 – Результаты поиска взаимосвязи накопления индикатора в костную фазу исследования и основных биохимических показателей течения патологического процесса

Лабораторные показатели	n	Коэффициент корреляции r	Уровень статистической значимости p
НbA1C, %	107	0,101	0,296
Лейкоциты, 10^9 /л	107	0,380	<0,001
СОЭ, мм/ч	107	0,325	<0,001

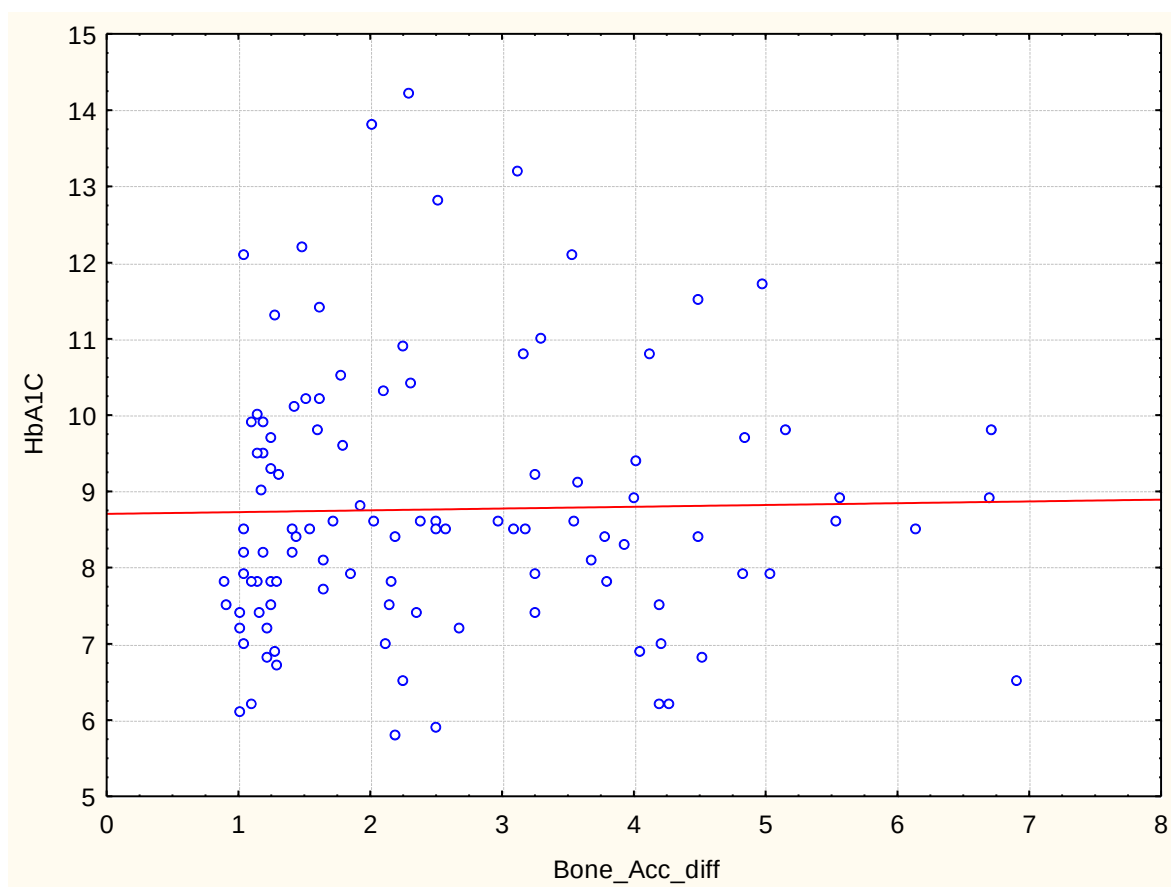


Рисунок 39 – Взаимосвязь разницы в накоплении индикатора в костную фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (Bone_Acc_diff) и показателей HbA1C

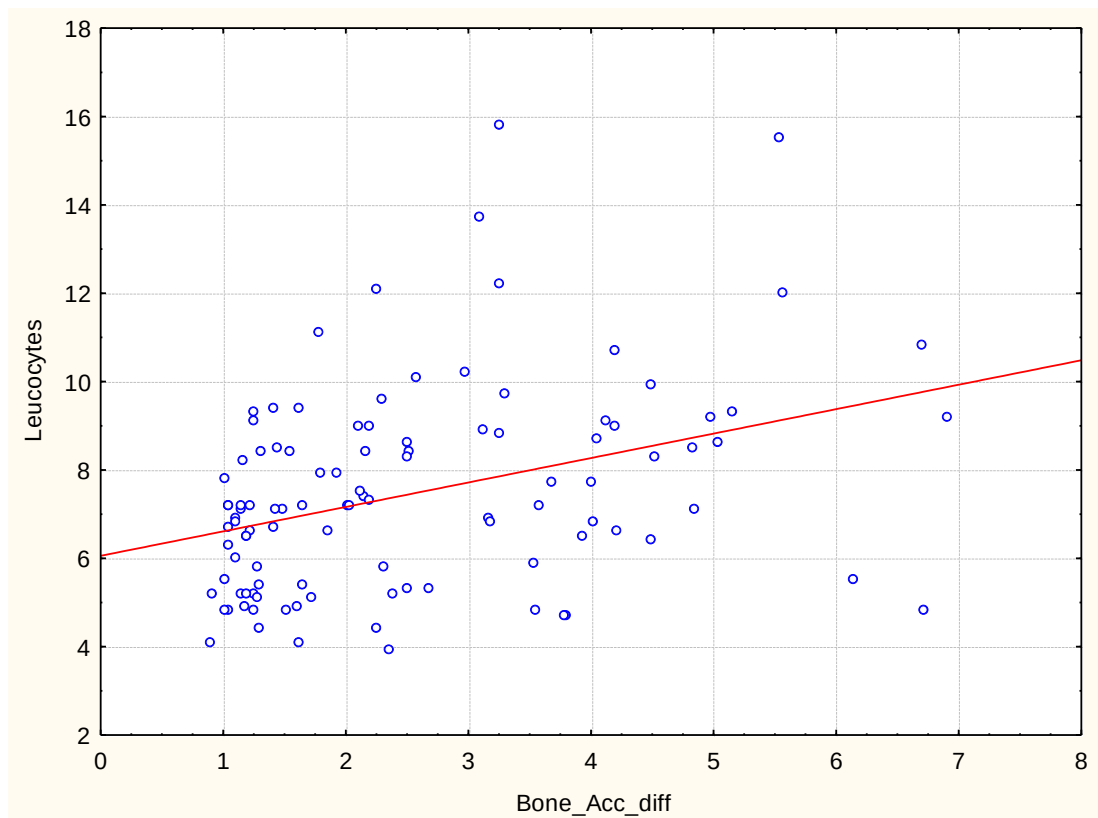


Рисунок 40– Взаимосвязь разницы в накоплении индикатора в костную фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (Bone_Acc_diff) и количества лейкоцитов в периферической крови (leukocytes)

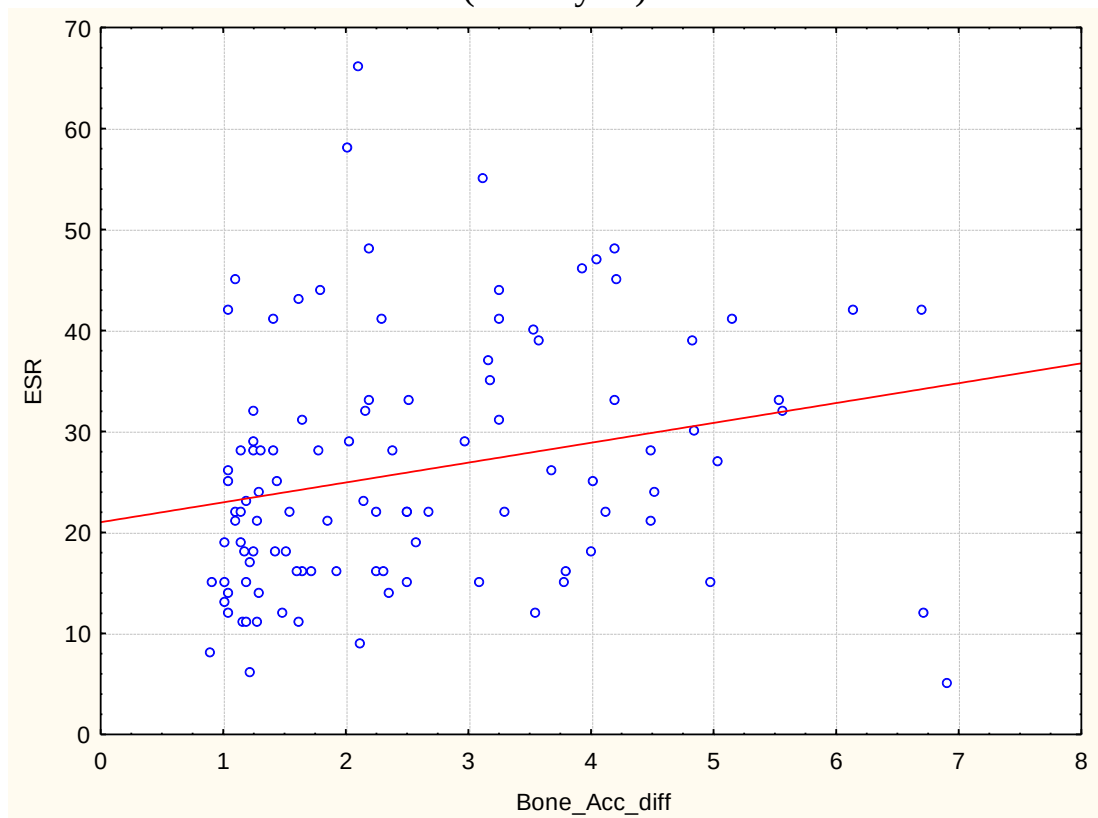


Рисунок 41– Взаимосвязь разницы в накоплении индикатора в костную фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (Bone_Acc_diff) и СОЭ (ESR)

Анализируя полученные данные о том, что фиксация индикатора в костную фазу исследования в наибольшей степени изменяется при наличии остеомиелита, а также имеет корреляцию с активностью воспалительного процесса, в качестве альтернативы использованию факта наличия гиперфиксации РФП в различные фазы исследования можно предложить способ выявления остеомиелита с помощью оценки интенсивности фиксации препарата.

При расчете с помощью ROC-анализа границы между септическим и асептическим течением заболевания в костных структурах получена разница в накоплении индикатора в костную фазу исследования в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком, составляющая более 2,02, при чувствительности метода 84,8 % и специфичности 70,5 % (рисунок 42).

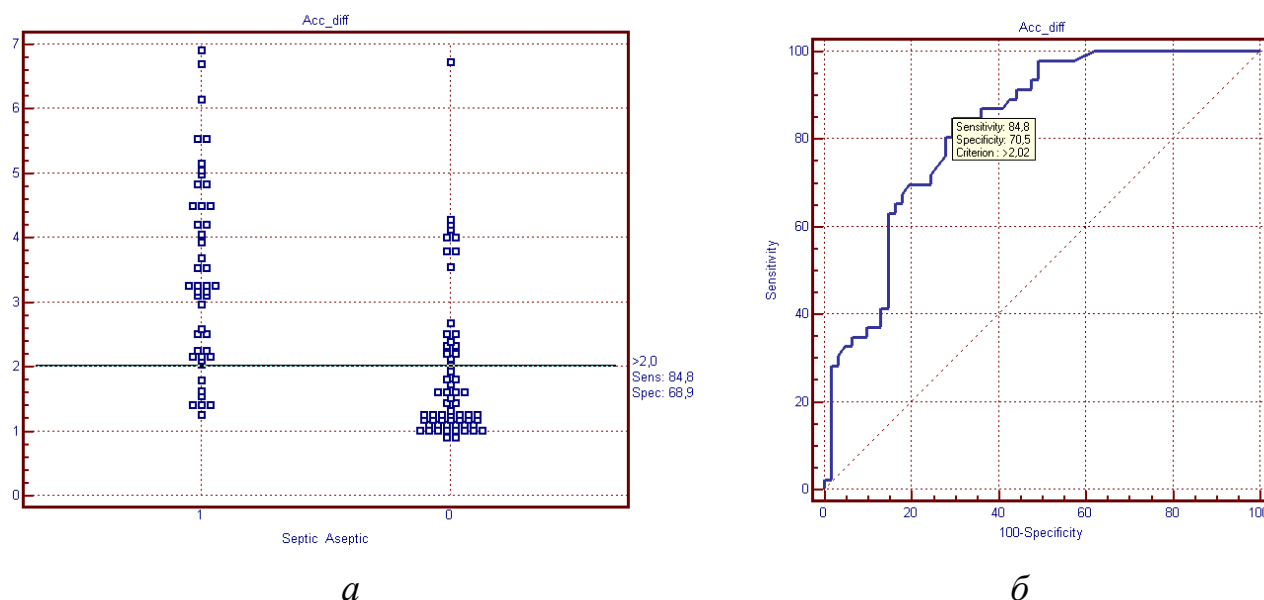
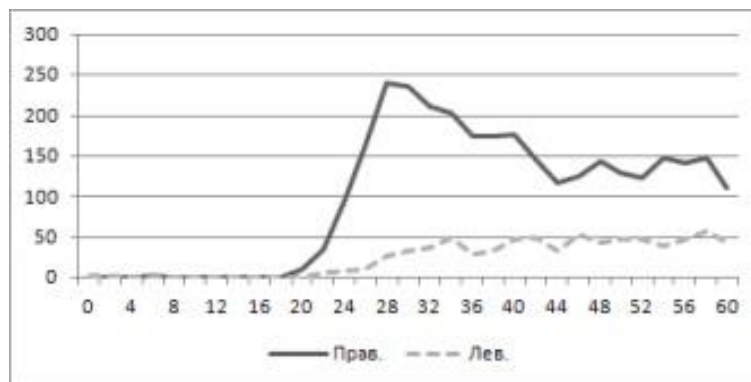


Рисунок 42 – Результаты сравнения разницы в накоплении индикатора в костную фазу исследования в зоне интереса с симметричным / интактным участком (Acc_diff) у пациентов с асептическим (aseptic) и септическим (septic) течением СДС в костных структурах с помощью ROC-анализа: *а* – точечная диаграмма; *б* – ROC-кривая эффективности дифференциальной диагностики

Таким образом, данный способ позволяет частично уменьшить количество ЛП результатов исследования и может быть использован при необходимости выбора более специфичной методики исследования.

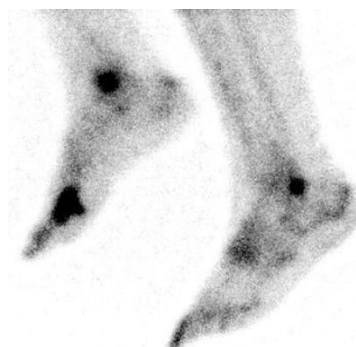
Для установления факта наличия патологического процесса без уточнения его причины целесообразнее использовать вышеупомянутую триаду, обладающую большей чувствительностью (рисунки 43, 44).



а



б



в

Рисунок 43 – Пациент К., 63 года. СД 2-го типа, смешанная форма СДС. Гнойный артрит плюснефалангового сустава I пальца правой стопы. Трехфазная сцинтиграфия. ИП результат диагностики остеомиелита. Сосудистая фаза (а): поступление РФП в сосуды I пальца правой стопы ускорено и повышено по сравнению с симметричным участком. Мякотканая фаза (б): определяется гиперфиксация РФП высокой интенсивности в мягких тканях, окружающих плюснефаланговый сустав I пальца правой стопы. Костная фаза (в): определяется гиперфиксация РФП высокой интенсивности в плюснефаланговом суставе I пальца правой стопы, а также в головке I плюсневой кости

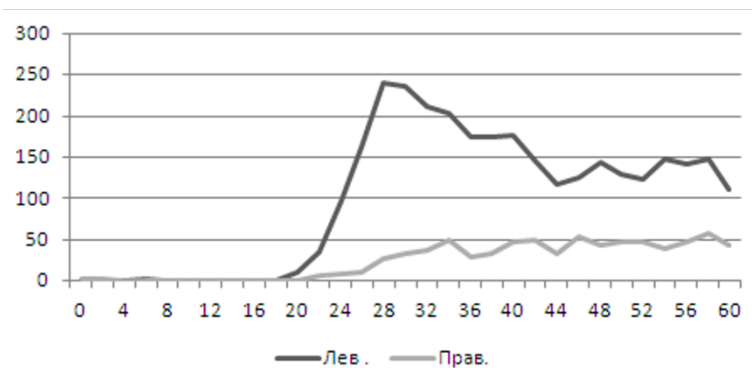
*a**б**в*

Рисунок 44 – Пациент Г., 55 лет. СД 2-го типа, нейропатическая форма СДС. Трехфазная сцинтиграфия. ЛП результат диагностики остеомиелита. Сосудистая фаза (*a*): поступление РФП в артерии левой стопы ускорено и значительно повышено. Мягкотканая фаза (*б*): определяется гиперфиксация РФП высокой интенсивности в проекции мягких тканей и костей предплюсны левой стопы. Костная фаза (*в*): определяется гиперфиксация РФП высокой интенсивности в костях предплюсны левой стопы, гиперфиксация индикатора средней интенсивности в дистальной фаланге V пальца правой стопы (посттравматические изменения)

3.2.2. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами

В ходе исследования выполнено 85 сцинтиграфий с мечеными лейкоцитами. В качестве критерия наличия остеомиелита использовался факт повышенной фиксации индикатора в соответствующей кости. При анализе данных получено 34 ИП, 31 ИО, а также 16 ЛП и 4 ЛО результата (рисунок 45, таблица 73).



Рисунок 45 – Пациент Б., 56 лет. СД 2-го типа, смешанная форма СДС. Гнойный артрит плюснефалангового сустава II пальца правой стопы с вовлечением костных структур, образующих сустав. ИП результат диагностики остеомиелита. Сцинтиграммы с мечеными лейкоцитами. Определяется гиперфиксация РФП высокой интенсивности в плюснефаланговом суставе II пальца правой стопы

Таблица 73 – Результаты сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в выявлении гнойных осложнений СДС

Результат	п
ИП	34
ИО	31
ЛП	16
ЛО	4

Наличие большого количества ЛП результатов обусловило невысокие показатели специфичности метода (таблица 74).

ЛП результаты наблюдались у 5 из 9 пациентов (55,6 %) со стопой Шарко, в 5 случаях дегенеративно-дистрофических процессов с наличием вторичного воспалительного процесса в суставах стоп, а также у 6 пациентов с гнойным

поражением мягких тканей, при котором ошибочно было заподозрено вовлечение костных структур (таблица 75, рисунки 46, 47).

Таблица 74 – Эффективность сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в выявлении гнойных осложнений СДС

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	89,47
Специфичность, %	65,69
Точность, %	76,47
ППУ, %	68,00
ОПУ, %	88,57

Таблица 75 – Результаты сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в выявлении гнойных осложнений при различных формах СДС

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	2	25	7
ИО	0	15	16
ЛП	1	11	4
ЛО	0	3	1



Рисунок 46 – Пациент В., 66 лет. СД 2-го типа, смешанная форма СДС. Гнойное поражение мягких тканей левой стопы без вовлечения костных структур. ЛП результат диагностики остеомиелита. Сцинтиграммы с мечеными лейкоцитами. Определяется гиперфиксация РФП высокой интенсивности в мягких тканях, окружающих кости предплюсны и частично плюсны, преимущественно по медиальной поверхности левой стопы с вероятным вовлечением медиальной клиновидной кости и оснований II–IV плюсневых костей



Рисунок 47 – Пациент Г., 55 лет. СД 2-го типа, нейропатическая форма СДС.
Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами. ЛП результат диагностики
остеомиелита. Гиперфиксация индикатора в проекции костей предплюсны
левой стопы

ЛО (n=4) результаты в данном исследовании выявлены у 1 пациента со смешанной формой СДС вследствие минимальной гиперфиксации индикатора на фоне обедненного кровотока, а также в 1 случае нейропатической и 3 случаях смешанной форм СДС с наличием гиперфиксации индикатора, ошибочно трактованной как изолированное поражение мягких тканей.

В итоге методика оказалась высокочувствительной при всех формах СДС, а максимальная специфичность получена при нейропатической форме данного синдрома (таблица 76).

Таблица 76 – Эффективность сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в выявлении гнойных осложнений в зависимости от формы СДС

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	100	89,29	87,50
Специфичность, %	–	57,69	80,00
Точность, %	66,67	74,07	82,14
ППУ, %	66,67	64,44	63,64
ОПУ, %	–	83,33	94,12

На следующем этапе проведена оценка интенсивности фиксации индикатора при различных формах СДС у пациентов с гнойными осложнениями.

Более низкие медианные показатели разницы в накоплении индикатора в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком были получены при ишемической (1,61) и смешанной (1,47) формах СДС (рисунок 48).

При этом попарное сравнение выявило статистически незначимые отличия между изучаемыми показателями (таблица 77).

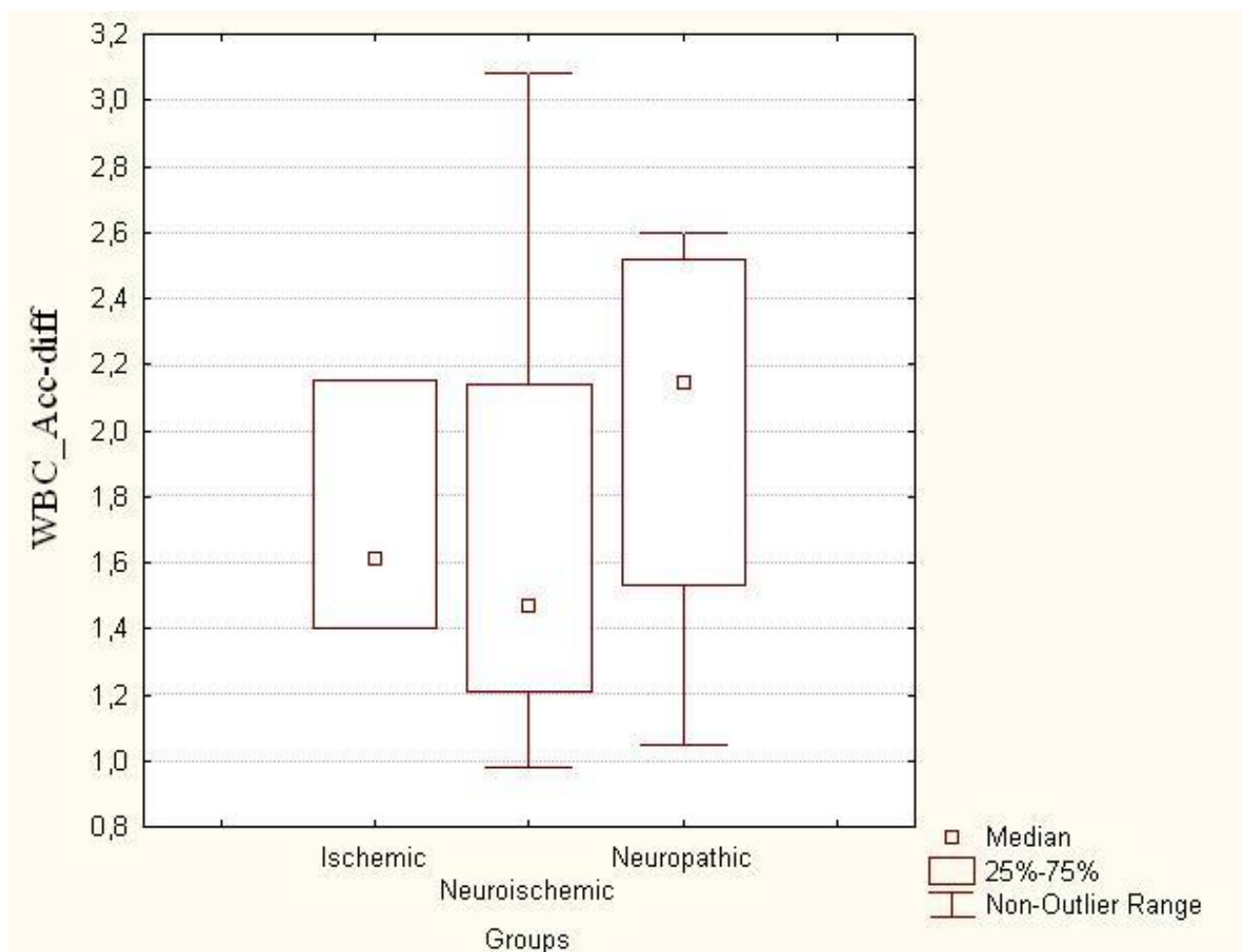


Рисунок 48 – Показатели разницы в накоплении индикатора в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (WBC_Acc-diff) у пациентов с ишемической (ischemic), смешанной (neuroischemic) и нейропатической (neuropathic) формами синдрома диабетической стопы, осложненными гнойным процессом, по данным сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами

Таблица 77 – Показатели разницы в накоплении индикатора в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком в зависимости от формы СДС у пациентов с гнойными осложнениями по данным сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами

Форма СДС	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Ишемическая	3	1,61 (1,40–2,15)	p ₁₋₂ =0,509 p ₁₋₃ =0,435 p ₂₋₃ =0,163
2. Смешанная	42	1,47 (1,21–2,14)	
3. Нейропатическая	11	2,15 (1,53–2,52)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

Проведен анализ различий в фиксации индикатора у пациентов с асептическим течением процесса, гнойным поражением мягких тканей и костей. Медианные значения накопления РФП были минимальными (1,02) при асептическом течении процесса. При поражении мягких тканей выявлена незначительная гиперфиксация индикатора (1,21). В то же время при наличии остеомиелита получено значительно более высокое медианное накопление препарата (1,82) (рисунок 49).

Попарное сравнение полученных данных показало статистически значимые отличия в накоплении индикатора при остеомиелите по сравнению с асептическим течением заболевания и наличием гнойного поражения мягких тканей (таблица 78). Также выявлена достоверная разница в накоплении индикатора при асептическом течении процесса и гнойном процессе в мягких тканях. Полученные данные позволяют судить о потенциально высокой эффективности сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в дифференциальной диагностике различных вариантов течения СДС.

По аналогии с анализом других методов исследования из подгруппы с асептическим течением заболевания были выделены пациенты со стопой Шарко (не осложненной остеомиелитом).

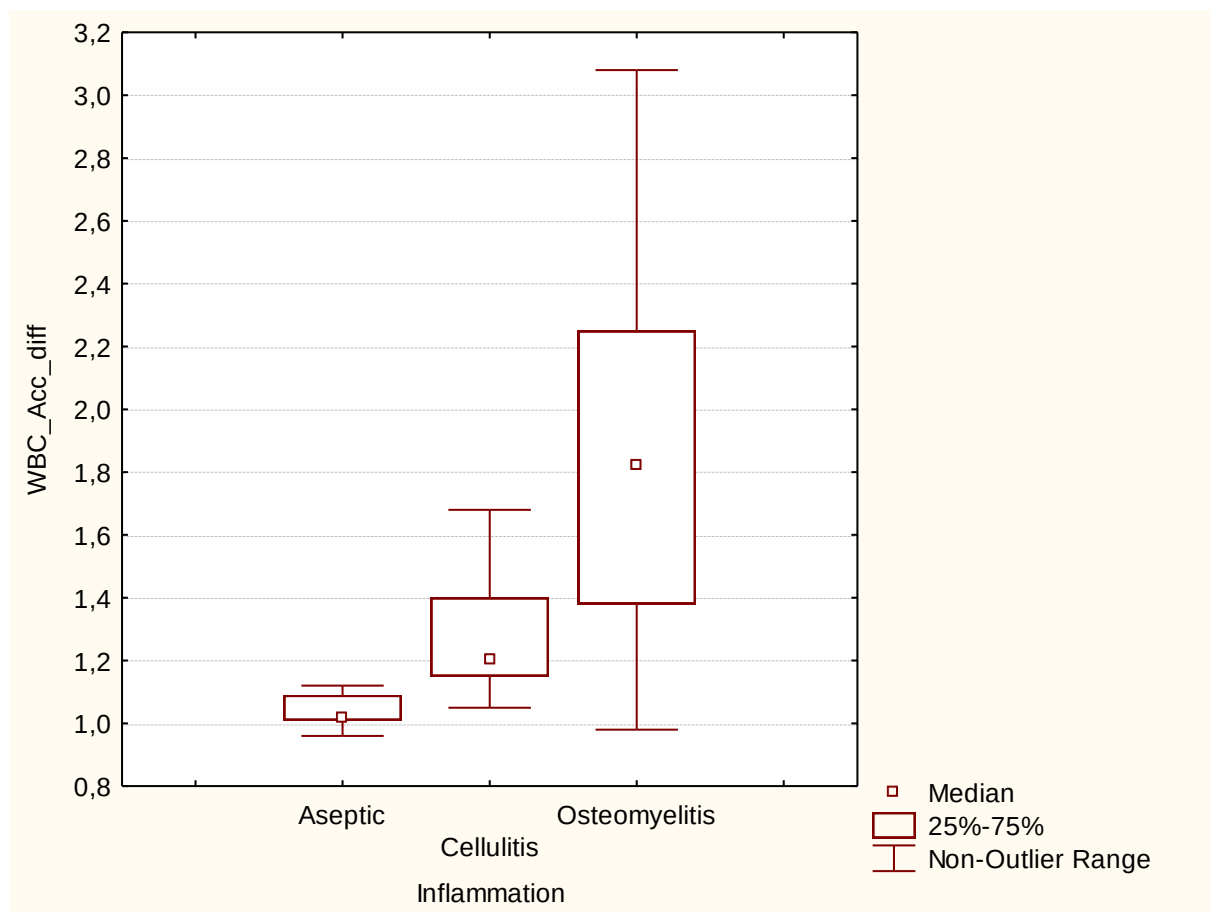


Рисунок 49 – Показатели разницы в накоплении индикатора в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (WBC_Acc-diff) у пациентов с асептическим течением заболевания (aseptic), гнойным поражением мягких тканей (cellulitis) и костей (osteomyelitis) по данным сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами

Таблица 78 – Показатели разницы в накоплении индикатора в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком в зависимости от течения заболевания по данным сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами

Течение заболевания	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Асептическое	29	1,02 (1,01–1,09)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,001
2. Гнойное поражение мягких тканей	18	1,21 (1,15–1,40)	
3. Остеомиелит	38	1,82 (1,38–2,25)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

При этом установлено, что наибольшая медианная фиксация индикатора (1,60) наблюдается при септическом течении процесса в костях или мягких тканях. Несколько меньшее, но достаточно высокое медианное накопление РФП получено при стопе Шарко (1,32). В случае неосложненной остеоартропатией асептического процесса фиксация индикатора была минимальной (1,02) (рисунок 50).

Попарное сравнение выявило наличие статистически значимых отличий между интенсивностью фиксации индикатора при септическом течении процесса и стопе Шарко. Статистически значимая разница была получена при сопоставлении септического процесса и стопы Шарко с неосложненным течением СДС (таблица 79).

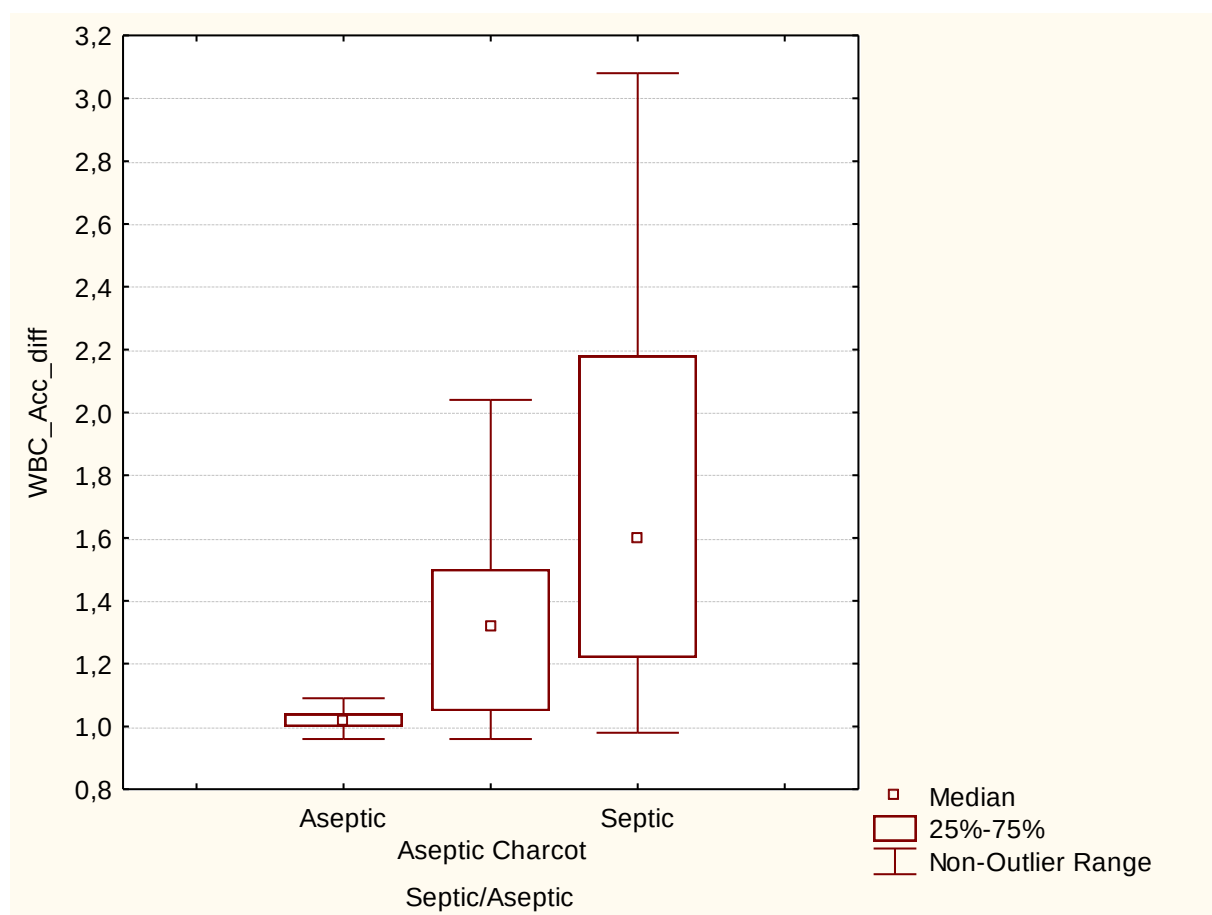


Рисунок 50 – Показатели разницы в накоплении индикатора в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком (WBC_Acc-diff) у пациентов с неосложненным асептическим течением заболевания (aseptic), стопой Шарко (aseptic Charcot) и септическим процессом (septic) по данным сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами

Для оценки способности сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами отражать течение заболевания и активность воспалительного процесса был выполнен анализ взаимосвязи накопления индикатора с основными биохимическими показателями.

Таблица 79 – Показатели разницы в накоплении индикатора в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком в зависимости от течения заболевания по данным сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами

Течение заболевания	n	Me (Q ₁ –Q ₃)	Уровень статистической значимости
1. Асептическое неосложненное	20	1,02 (1,00–1,04)	p ₁₋₂ =0,015 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,06
2. Стопа Шарко	9	1,32 (1,05–1,50)	
3. Септическое	56	1,60 (1,22–2,18)	
Примечания: Me – медиана; Q ₁ –Q ₃ – квартили (нижний и верхний).			

Получена слабая статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь между интенсивностью фиксации индикатора и показателями СОЭ и уровня лейкоцитов в периферической крови. Значимых связей с уровнем HbA1C не выявлено (таблица 80, рисунки 51–53).

Таблица 80 – Результаты поиска взаимосвязи накопления индикатора при выполнении сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами и основных биохимических показателей течения патологического процесса

Лабораторные показатели	n	Коэффициент корреляции r	Уровень статистической значимости p
HbA1C, %	85	0,058	0,502
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	85	0,373	<0,001
СОЭ, мм/ч	85	0,462	<0,001

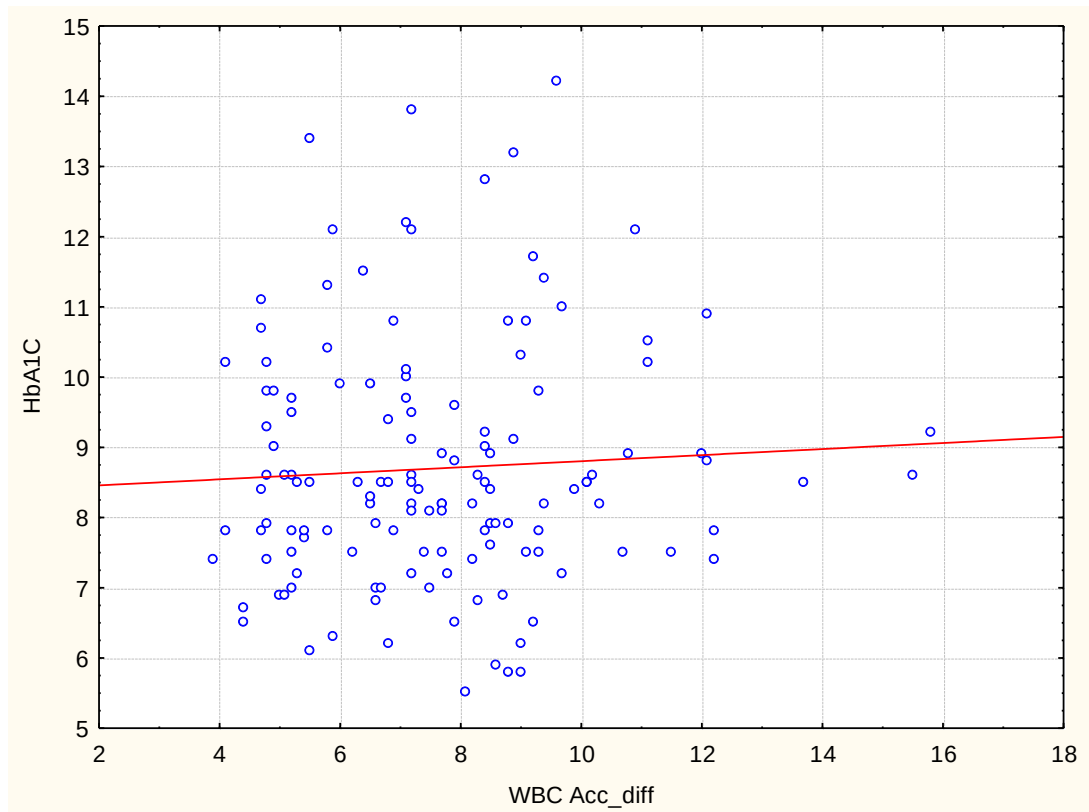


Рисунок 51– Взаимосвязь разницы в накоплении индикатора в зоне интереса при выполнении сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами по сравнению с симметричным / интактным участком (WBC_Acc_diff) и показателей HbA1C

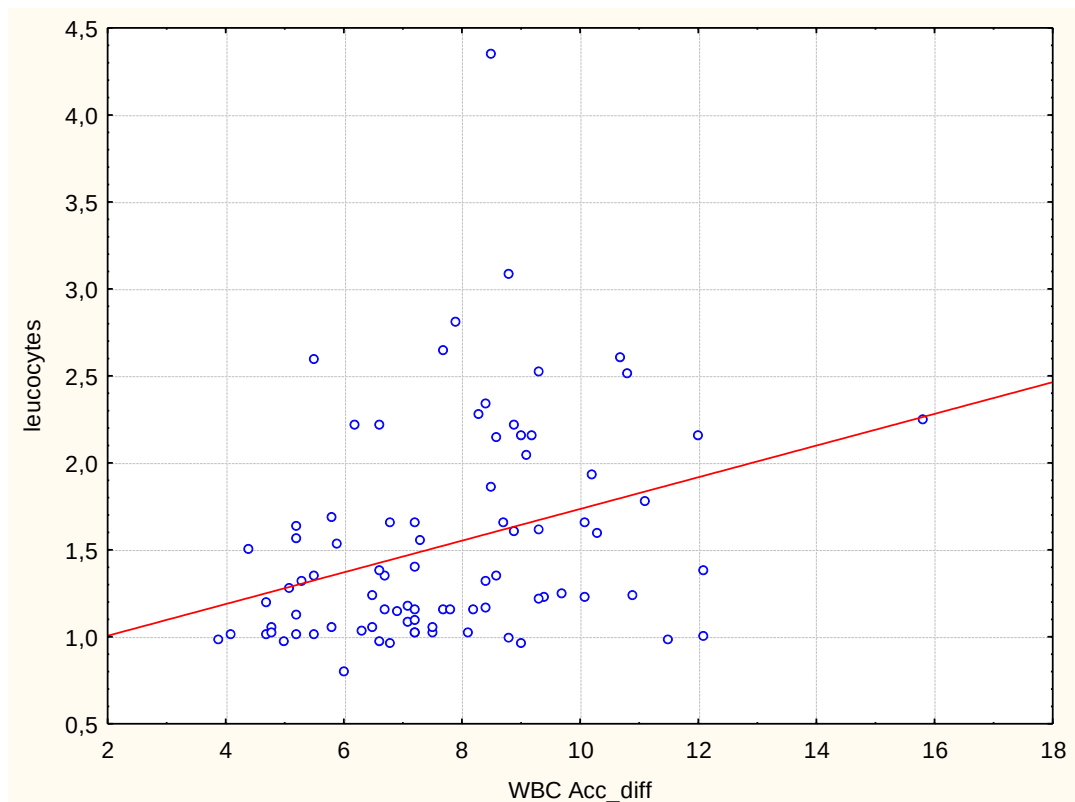


Рисунок 52 – Взаимосвязь разницы в накоплении индикатора в зоне интереса при выполнении сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами по сравнению с симметричным / интактным участком (WBC_Acc_diff) и количества лейкоцитов в периферической крови (leukocytes)

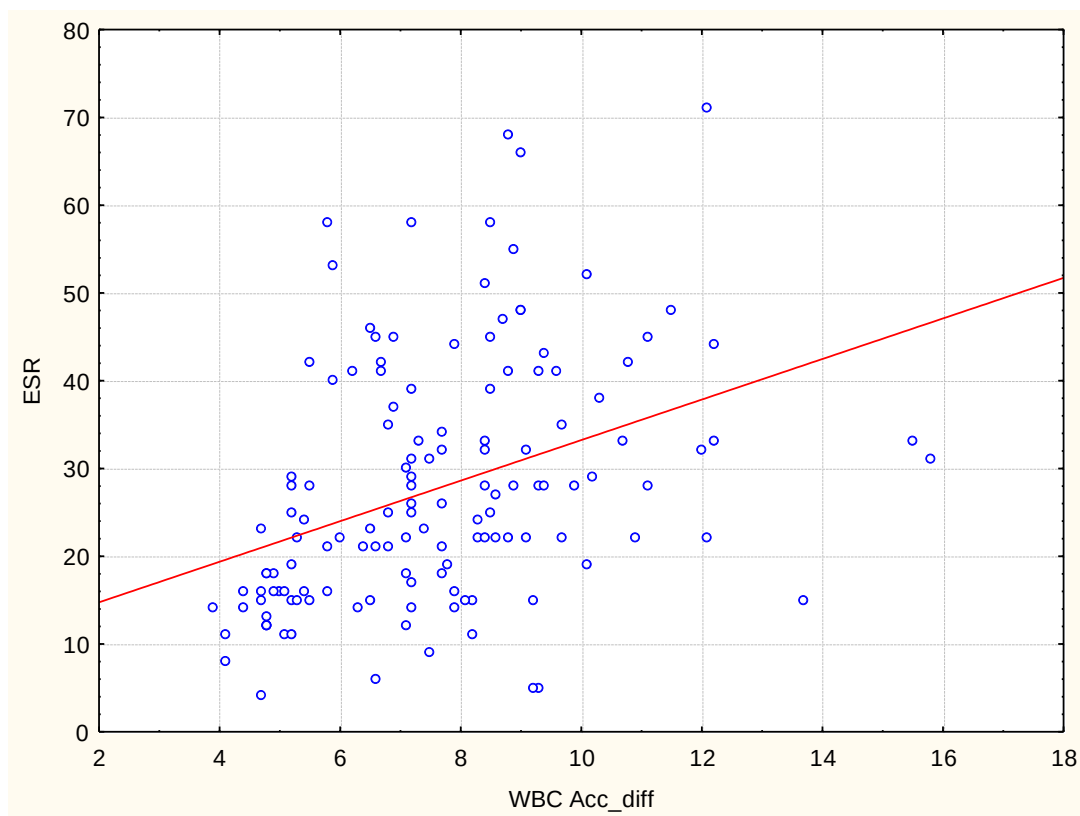


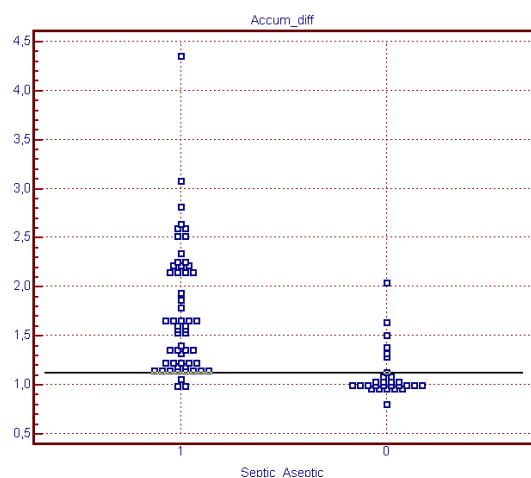
Рисунок 53 – Взаимосвязь разницы в накоплении индикатора в зоне интереса при выполнении сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами по сравнению с симметричным / интактным участком (WBC_Acc_diff) и СОЭ (ESR)

На следующем этапе была предпринята попытка найти с помощью ROC-анализа границу между асептическим и септическим течением заболевания без учета его локализации. В качестве критерия диагностики получена разница в накоплении индикатора в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком, составляющая более 1,12, при высокой чувствительности метода – 94,6 %, и специфичности 79,3 % (рисунок 54).

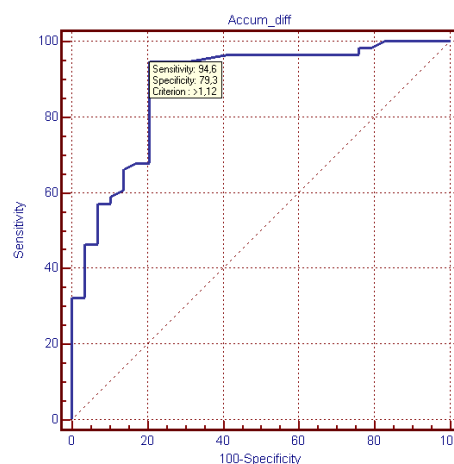
Однако при попытке выявления именно остеомиелита с помощью количественной оценки накопления индикатора в костных структурах показатели чувствительности метода значительно падают (73,7 %) при небольшом росте его специфичности – 89,4 % (рисунок 55).

Таким образом, получены данные о значительных диагностических возможностях сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в выявлении наличия гнойных воспалительных процессов. При этом имеются сложности в дифференциации поражения мягкотканых и костных структур, что создает

предпосылки для поиска вариантов получения гибридных диагностических изображений.

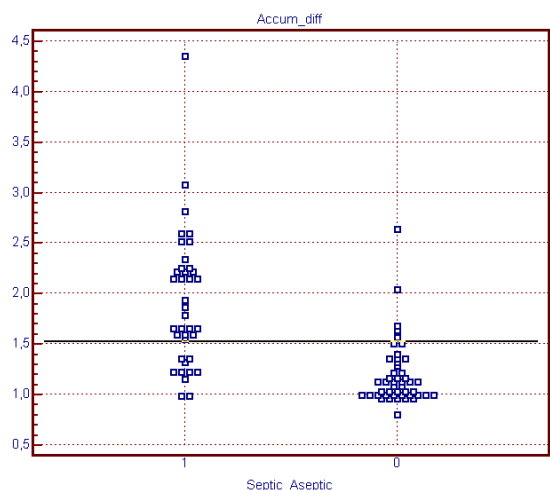


a

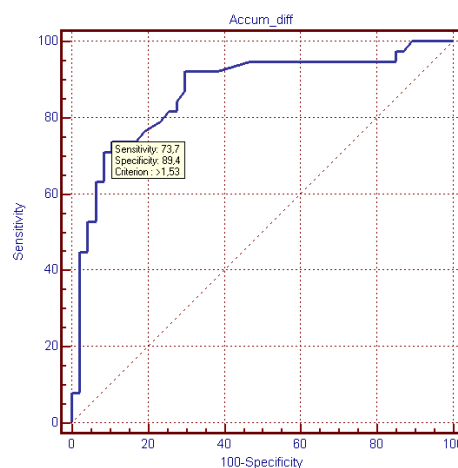


б

Рисунок 54 – Результаты сравнения разницы в накоплении индикатора при выполнении сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в зоне интереса и в симметричном / интактном участке (Accum_diff) у пациентов с асептическим (aseptic) и септическим (septic) течением СДС: *a* – точечная диаграмма; *б* – ROC-кривая эффективности дифференциальной диагностики



a



б

Рисунок 55 – Результаты сравнения разницы в накоплении индикатора при выполнении сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в зоне интереса и в симметричном / интактном участке (Accum_diff) у пациентов с асептическим (aseptic) и септическим (septic) течением СДС в костных структурах: *a* – точечная диаграмма; *б* – ROC-кривая эффективности дифференциальной диагностики

3.2.3. Магнитно-резонансная томография

Изучены результаты выполнения магнитно-резонансной томографии у 64 пациентов. С целью определения вклада основных визуализированных симптомов в диагностику остеомиелита проведен анализ их диагностических показателей, в том числе и при различных формах СДС.

Диффузный отек мягких тканей определялся в 28 (43,8 %) исследованиях. Из них 10 случаев были ИП (35,7 %), а 18 случаев отнесены к ЛП (64,3 %) (таблица 81).

Таблица 81 – Результаты применения симптома «диффузный отек мягких тканей» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Результат	n
ИП	10
ИО	13
ЛП	18
ЛО	23

Также получено 13 ИО и 23 ЛО результатов. Причиной 18 ЛП результатов у 8 пациентов (44,4 %) стала стопа Шарко, в остальных случаях (n=10, 55,6 %) выявлено гнойное поражение мягких тканей без вовлечения костных структур (рисунок 56).

Большое количество ЛП и ЛО результатов привело к неудовлетворительным диагностическим показателям метода (таблица 82).

Наибольший процент ИП результатов (33,33 %) встречался при ишемической форме СДС, наименьший (9,09%) – при нейропатической (таблица 83). Ложноотрицательные результаты в большей степени были характерны для смешанной формы изучаемого синдрома (41,03 %).

В итоге симптом диффузного отека мягких тканей показал невысокие диагностические возможности при всех формах СДС с наихудшими показателями

диагностической эффективности в случае исследования пациентов с нейропатической формой синдрома (таблица 84).

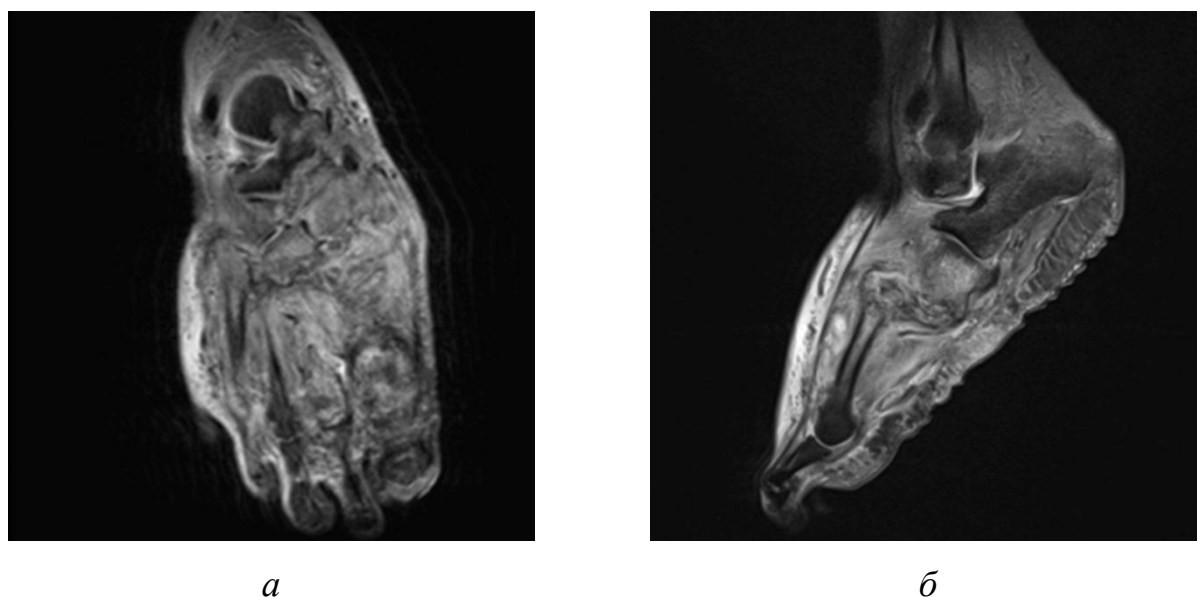


Рисунок 56 – Пациент Б. 62 года. СД 2-го типа, стопа Шарко слева. МРТ левой стопы в сагиттальной (*а*) и коронарной (*б*) проекциях в режиме FSat. Обширный отек и дезорганизация мягких тканей. Отек костного мозга костей предплюсны, плюсневых костей

Таблица 82 – Эффективность симптома «диффузный отек мягких тканей» в выявлении стопы остеомиелита по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	30,30
Специфичность, %	41,94
Точность, %	35,94
ППУ, %	35,71
ОПУ, %	36,11

Таблица 83 – Результаты применения симптома «диффузный отек мягких тканей» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	1	7	2
ИО	0	5	8
ЛП	1	11	6
ЛО	1	16	6

Таблица 84 – Эффективность симптома «диффузный отек мягких тканей» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	50,00	30,43	25,00
Специфичность, %	–	31,25	57,14
Точность, %	33,33	30,77	45,45
ППУ, %	50,00	38,89	25,00
ОПУ, %	–	23,81	57,14

Так как имеется существенная сложность в дифференциальной диагностике гнойных поражений стоп и стопы Шарко по данным МРТ из-за схожести визуализируемых симптомов, произведен расчет диагностических возможностей изучаемых симптомов применительно к выявлению диабетической остеоартропатии.

В случае использования симптома диффузного отека мягких тканей в диагностике стопы Шарко обращает на себя внимание отсутствие ЛО результатов при сохранении достаточного большого количества (31,3 %) ЛП результатов (таблица 85).

Таблица 85 – Результаты применения симптома «диффузный отек мягких тканей» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Результат	п
ИП	8
ИО	36
ЛП	20
ЛО	0

Отсутствие ЛО результатов привело к высоким (100 %) показателям чувствительности и ОПУ данного симптома (таблица 86), что, несмотря на достаточно высокую специфичность (64,29 %), делает его важным звеном в диагностике наличия остеоартропатии.

Таблица 86 – Эффективность симптома «диффузный отек мягких тканей» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	100
Специфичность, %	64,29
Точность, %	68,75
ППУ, %	28,57
ОПУ, %	100

Ограниченный отек мягких тканей определялся у 29 (45,3 %) пациентов. Из них большинство результатов были отнесены к ИП (n=23, 79,3 %), а 6 – к ЛП (20,7 %) (таблица 87). Также получено 25 ИО и 10 ЛО результатов. Причиной всех ЛП результатов было гнойное поражение мягких тканей без вовлечения костных структур, случаев стопы Шарко не выявлено (рисунок 57).

Таблица 87 – Результаты применения симптома «ограниченный отек мягких тканей» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Результат	n
ИП	23
ИО	25
ЛП	6
ЛО	10

Получены достаточно высокие показатели специфичности метода (80,65 %) при умеренной его чувствительности (69,70 %) (таблица 88).

При анализе данных в зависимости от формы СДС наибольший процент ИП (41,03 %) результатов получен при смешанной форме синдрома. ЛП результаты были наиболее характерны для нейропатической (13,64 %), а ЛО – для ишемической (33,33 %) формы СДС (таблица 89).

В итоге наилучшая специфичность синдрома оказалась при нейропатической форме СДС (75,00 %), самая высокая чувствительность – при ишемической (100 %). Интегральный показатель диагностической эффективности – диагностическая точность, был близок при всех формах синдрома (таблица 90).

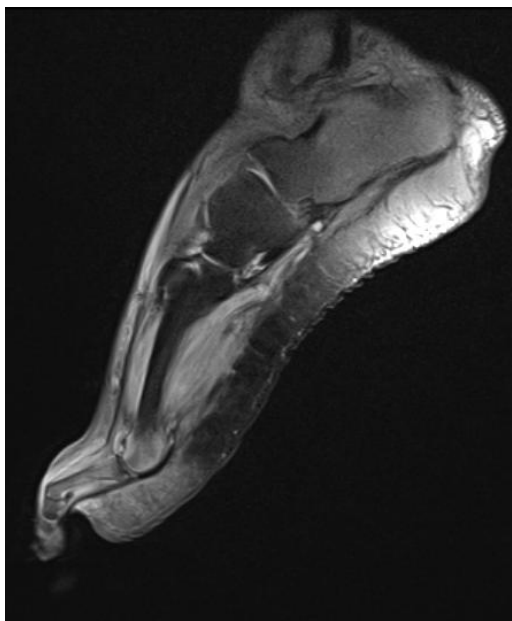


Рисунок 57 – Пациент П., 53 года. СД 2-го типа, смешанная форма СДС. МРТ правой стопы в коронарной проекции в режиме FSat. Ограниченный отек мягких тканей в области головки и основания IV плюсневой кости

Таблица 88 – Эффективность симптома «ограниченный отек мягких тканей» в выявлении остеомиелита стопы по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	69,70
Специфичность, %	80,65
Точность, %	75,00
ППУ, %	79,31
ОПУ, %	71,43

Таблица 89 – Результаты применения симптома «ограниченный отек мягких тканей» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	1	16	6
ИО	1	13	11
ЛП	0	3	3
ЛО	1	7	2

Таблица 90 – Эффективность симптома «ограниченный отек мягких тканей» в выявлении остеомиелита стопы при различных формах СДС по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	50,00	69,57	75,00
Специфичность, %	100	81,25	78,57
Точность, %	66,67	74,36	77,27
ППУ, %	100	84,21	66,67
ОПУ, %	50,00	65,00	84,62

В случае применения симптома ограниченного отека мягких тканей для выявления стопы Шарко ЛП результаты отсутствовали, что делает данный синдром практически неприемлемым для диагностики (таблица 91).

Таблица 91 – Результаты применения симптома «ограниченный отек мягких тканей» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Результат	п
ИП	0
ИО	27
ЛП	29
ЛО	8

Как следует из показателей диагностической эффективности симптома ограниченного отека мягких тканей, данный симптом может быть относительно эффективно использован только с целью исключения наличия стопы Шарко (таблица 92).

Таблица 92 – Эффективность симптома «ограниченный отек мягких тканей» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	0,00
Специфичность, %	48,21
Точность, %	42,19
ППУ, %	0,00
ОПУ, %	77,14

Достаточно часто встречающимся симптомом ($n=26$, 40,6 %) у пациентов с подозрением на остеомиелит была **дезорганизация мягких тканей**. Примерно в равном количестве случаев (57,7 % и 42,3 %) данный симптом был расценен как ИП и ЛП соответственно. Среди 11 ЛП случаев 6 (54,5 %) были обусловлены стопой Шарко, остальные – гнойным поражением мягких тканей (таблица 93).

Таблица 93 – Результаты применения симптома «дезорганизация мягких тканей» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Результат	n
ИП	15
ИО	20
ЛП	11
ЛО	18

При расчете диагностической эффективности симптома дезорганизации мягких тканей получены низкие значения всех изучаемых показателей (таблица 94).

Таблица 94 – Эффективность симптома «дезорганизация мягких тканей» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	45,45
Специфичность, %	64,52
Точность, %	54,69
ППУ, %	57,69
ОПУ, %	52,63

ЛП результаты преобладали в процентном отношении при нейропатической форме СДС (22,73 %), ЛО – при смешанной форме (30,77 %) (таблица 95).

В итоге лучшие диагностические показатели симптома получены при ишемической форме СДС, наименьшая чувствительность (25,00 %) – при нейропатической форме, наименьшая специфичность (62,50 %) – при смешанной (таблица 96).

Таблица 95 – Результаты применения симптома «дезорганизация мягких тканей» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	2	11	2
ИО	1	10	9
ЛП	0	6	5
ЛО	0	12	6

Таблица 96 – Эффективность симптома «дезорганизация мягких тканей» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	100	47,83	25,00
Специфичность, %	100	62,50	64,29
Точность, %	100	53,85	50,00
ППУ, %	100	64,71	28,57
ОПУ, %	100	45,45	60,00

При использовании изучаемого симптома для выявления стопы Шарко получено достаточно большое количество ИО (n=37, 57,8 %) и ЛП (n=19, 29,7 %) результатов при одном (1,6 %) ЛО, что привело к высокой чувствительности метода (87,50 %) при умеренной его специфичности (66,07 %) (таблицы 97, 98).

Таблица 97 – Результаты применения симптома «дезорганизация мягких тканей» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Результат	n
ИП	7
ИО	37
ЛП	19
ЛО	1

Таблица 98 – Эффективность симптома «дезорганизация мягких тканей» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	87,50
Специфичность, %	66,07
Точность, %	68,75
ППУ, %	26,92
ОПУ, %	97,37

Поверхностный язвенный дефект был выявлен у 22 (34,4 %) пациентов (таблица 99). Однако только в 7 случаях (31,8 %) результаты были расценены как ИП. Из 15 ЛП результатов один случай (6,7 %) выявлен у пациента со стопой Шарко, остальные (n=14, 93,3 %) были вызваны изолированным поражением мягкотканых структур.

Таблица 99 – Результаты применения симптома «поверхностный язвенный дефект» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Результат	n
ИП	7
ИО	16
ЛП	15
ЛО	26

Большое количество ЛП и ЛО результатов привело к крайне низким показателям диагностической эффективности симптома в выявлении остеомиелита у пациентов с СДС (таблица 100).

Таблица 100 – Эффективность симптома «поверхностный язвенный дефект» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	21,21
Специфичность, %	51,61
Точность, %	35,94
ППУ, %	31,82
ОПУ, %	38,10

ЛП результаты преобладали при ишемической (33,3 %) и смешанной (30,8 %) формах СДС, ЛО – при смешанной форме (46,2 %) (таблица 101).

Таблица 101 – Результаты применения симптома «поверхностный язвенный дефект» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	1	5	1
ИО	0	4	12
ЛП	1	12	2
ЛО	1	18	7

Анализ диагностической эффективности поверхностного язвенного дефекта при различных формах СДС выявил крайне низкие показатели вне зависимости от течения данного синдрома (таблица 102).

Таблица 102 – Эффективность симптома «поверхностный язвенный дефект» в выявлении остеомиелита стопы при различных формах СДС по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	50,00	21,74	12,50
Специфичность, %	–	25,00	85,71
Точность, %	33,33	23,08	59,09
ППУ, %	50,00	29,41	33,33
ОПУ, %	–	18,18	63,16

При использовании изучаемого симптома для выявления стопы Шарко получено большое количество ЛП (32,8 %) и ЛО (10,9 %) результатов при единственном ИП (1,6 %) (таблица 103).

В итоге данный симптом оказался неприемлем для выявления стопы Шарко (таблица 104).

Таблица 103 – Результаты применения симптома «поверхностный язвенный дефект» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Результат	n
ИП	1
ИО	35
ЛП	21
ЛО	7

Таблица 104 – Эффективность симптома «поверхностный язвенный дефект» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	12,50
Специфичность, %	62,50
Точность, %	56,25
ППУ, %	4,55
ОПУ, %	83,33

На следующем этапе работы изучались такие симптомы, как глубокий язвенный дефект и свищ, распространяющиеся до кости. Несмотря на несколько отличающуюся природу и лучевую картину, данные процессы схожи по своим последствиям, поэтому оценивались совместно.

Изучаемые симптомы были выявлены в 25 (39,1 %) случаях, все из которых оказались ИП (рисунок 58, таблица 105). У 8 (12,5 %) пациентов были получены ЛО результаты. В большинстве случаев это были пациенты с обострением ранее перенесенного остеомиелита (n=7, 87,5 %).

Таблица 105 – Результаты применения симптома «глубокий язвенный дефект/свищ» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Результат	n
ИП	25
ИО	31
ЛП	0
ЛО	8

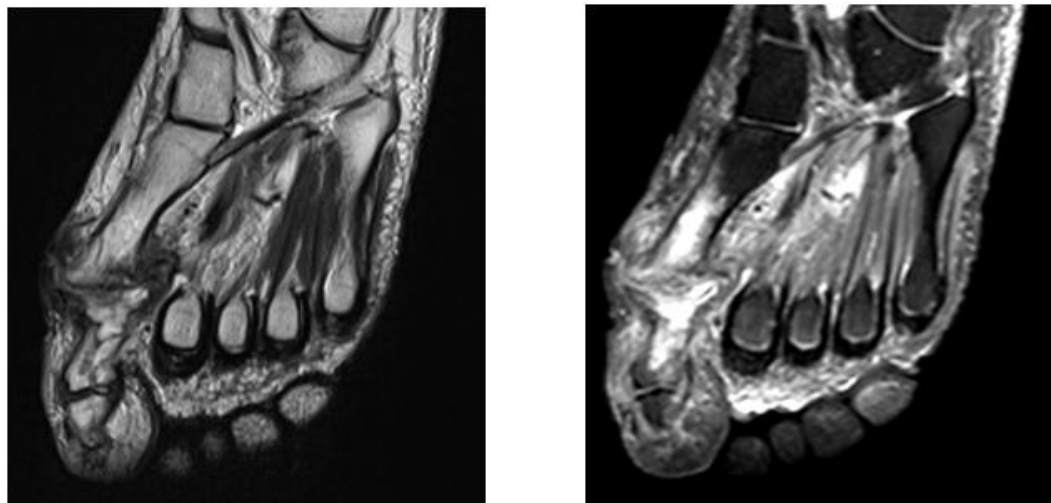
*а**б*

Рисунок 58 – Пациент Г., 62 года. СД 2-го типа, смешанная форма СДС.

Гнойный артрит плюснефалангового сустава I пальца правой стопы с вовлечением I плюсневой кости и основной фаланги. МРТ правой стопы в коронарной проекции в T1-ВИ (*а*) и FSat (*б*). Деструкция и отек костного мозга костей, образующих сустав. Свищевой ход по латеральной поверхности плюснефалангового сустава I пальца, связанный с полостью сустава

Отсутствие ЛП результатов привело к максимальной (100 %) чувствительности метода при специфичности 75,76 % (таблица 106).

Таблица 106 – Эффективность симптома «глубокий язвенный дефект / свищ» в выявлении остеомиелита стопы по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	75,76
Специфичность, %	100
Точность, %	87,50
ППУ, %	100
ОПУ, %	79,49

Представляющие наибольший интерес ЛО результаты встречались преимущественно при ишемической (33,3 %) и смешанной (15,4 %) формах СДС (таблица 107).

Наилучшие показатели диагностической эффективности метода были получены при нейропатической и смешанной формах СДС (таблица 108).

Таблица 107 – Результаты применения симптома «глубокий язвенный дефект / свищ» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	1	17	7
ИО	1	16	14
ЛП	0	0	0
ЛО	1	6	1

Таблица 108 – Эффективность симптома «глубокий язвенный дефект / свищ» в выявлении остеомиелита стопы при различных формах СДС по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	50,00	73,91	87,50
Специфичность, %	100	100	100
Точность, %	66,67	84,62	95,45
ППУ, %	100	100	100
ОПУ, %	50,00	72,73	93,33

При использовании указанных выше симптомов в диагностике стопы Шарко не было получено ИП результатов, что полностью исключает данный комплекс из способов диагностики этого осложнения СДС (таблицы 109, 110).

Таблица 109 – Результаты применения симптома «глубокий язвенный дефект / свищ» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Результат	п
ИП	0
ИО	31
ЛП	25
ЛО	8

Исходя из наличия в литературе данных о различных моделях отека костного мозга при асептическом и септическом поражении костей у пациентов с СДС,

была проведена раздельная оценка симптомов субхондрального и диффузного отека.

Таблица 110 – Эффективность симптома «глубокий язвенный дефект / свищ» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	0,00
Специфичность, %	55,36
Точность, %	48,44
ППУ, %	0,00
ОПУ, %	79,49

Субхондральный отек костного мозга встречался у 14 (21,9 %) пациентов. При этом 2 (14,3 %) случая были ИП, а большинство – ЛП (n=12, 85,7 %), 7 (58,3 %) из которых были представлены стопой Шарко (таблица 111).

Таблица 111 – Результаты применения симптома «субхондральный отек костного мозга» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Результат	n
ИП	2
ИО	19
ЛП	12
ЛО	31

Малое количество ИП результатов привело к крайне низким показателям чувствительности (6,06 %) и точности (32,81 %) симптома (таблица 112).

Таблица 112 – Эффективность симптома «субхондральный отек костного мозга» в выявлении остеомиелита стопы по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	6,06
Специфичность, %	61,29
Точность, %	32,81
ППУ, %	14,29
ОПУ, %	38,00

ЛП результаты встречались преимущественно при нейропатической форме СДС (36,4 %). Для ишемической формы было характерно отсутствие как ИП, так и ЛП результатов (таблица 113).

Таблица 113 – Результаты применения симптома «субхондральный отек костного мозга» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	0	1	1
ИО	1	12	6
ЛП	0	4	8
ЛО	2	22	7

В итоге применительно к диагностике остеомиелита симптом субхондрального отека костного мозга оказался неэффективен при любой форме СДС (таблица 114).

Таблица 114 – Эффективность симптома «субхондральный отек костного мозга» в выявлении остеомиелита стопы при различных формах СДС по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	0,00	4,35	12,50
Специфичность, %	100	75,00	42,86
Точность, %	33,33	33,33	31,82
ППУ, %	–	20,00	11,11
ОПУ, %	33,33	35,29	46,15

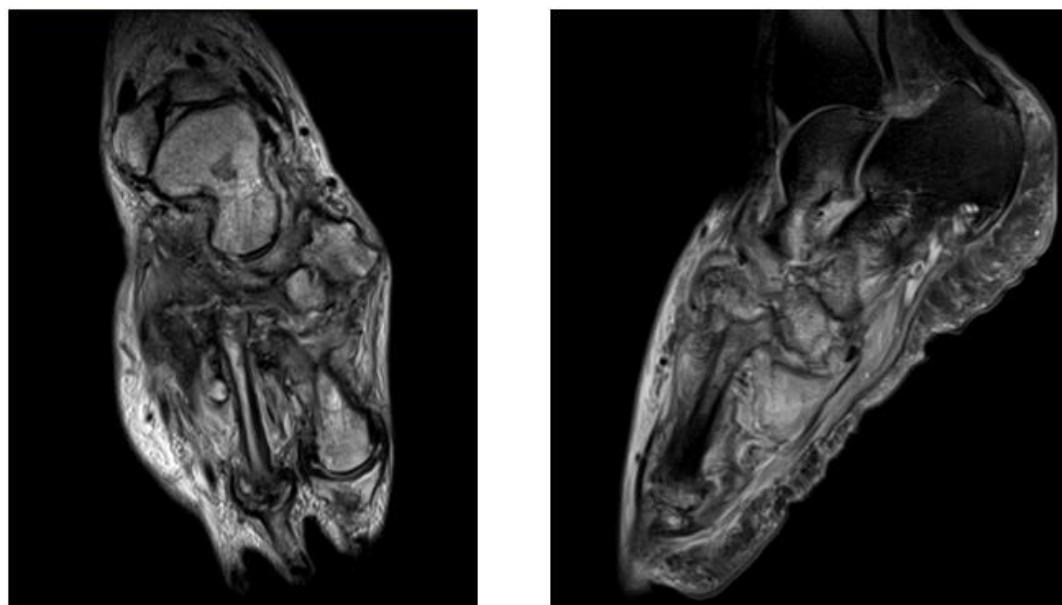
При использовании симптома субхондрального отека костного мозга в диагностике стопы Шарко было получено равное количество ЛП и ИП

результатов (n=7, 10,9 %), а также большое количество ИО результатов (n=49, 76,6 %) (таблица 115).

Таблица 115 – Результаты применения симптома «субхондральный отек костного мозга» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Результат	n
ИП	7
ИО	49
ЛП	7
ЛО	1

Таким образом, данный симптом продемонстрировал достаточно высокие диагностические показатели в выявлении стопы Шарко, за исключением ППУ (таблица 116, рисунок 59).



а

б

Рисунок 59 – Пациент Б., 62 года. СД 2-го типа, стопа Шарко слева. МРТ левой стопы в сагиттальной (*а*) и коронарной (*б*) проекциях в режиме FSat. Преимущественно субхондральный отек костного мозга костей предплюсны, I и II плюсневых костей. Распространенная деструкция костей предплюсны с дезорганизацией предплюсне-плюсневых суставов. Обширный отек и дезорганизация мягких тканей

Таблица 116 – Эффективность симптома «субхондральный отек костного мозга» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	87,50
Специфичность, %	87,50
Точность, %	87,50
ППУ, %	50,00
ОПУ, %	98,00

Другой тип модели отека костного мозга – *диффузный* – был выявлен у 36 (56,3 %) пациентов. В большинстве случаев (n=31, 86,1 %) результаты были ИП (таблица 117).

Среди ЛП результатов только один (20,0 %) был вызван стопой Шарко, остальные – другими патологическими причинами.

Таблица 117 – Результаты применения симптома «диффузный отек костного мозга» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Результат	n
ИП	31
ИО	26
ЛП	5
ЛО	2

Результаты расчета диагностических показателей диффузного отека костного мозга продемонстрировали высокую эффективность изучаемого симптома в выявлении остеомиелита: чувствительность 93,94 % при несколько меньшей специфичности (83,87 %) (таблица 118).

Таблица 118 – Эффективность симптома «диффузный отек костного мозга» в выявлении остеомиелита стопы по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	93,94
Специфичность, %	83,87
Точность, %	89,06
ППУ, %	86,11
ОПУ, %	92,86

ЛП результаты наиболее часто встречались при нейропатической форме СДС (13,6 %). Для ишемической формы было характерно отсутствие как ЛП, так и ЛО случаев (таблица 119).

Таблица 119 – Результаты применения симптома «диффузный отек костного мозга» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	2	22	7
ИО	1	14	11
ЛП	0	2	3
ЛО	0	1	1

Диагностическая эффективность изучаемого симптома была наиболее высока при ишемической и смешанной формах СДС. Для нейропатической формы СДС были характерны умеренные специфичность (78,57 %) и ППУ (70,00 %) (таблица 120).

Таблица 120 – Эффективность симптома «диффузный отек костного мозга» в выявлении остеомиелита стопы при различных формах СДС по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	100	95,65	87,50
Специфичность, %	100	87,50	78,57
Точность, %	100	92,31	81,82
ППУ, %	100	91,67	70,00
ОПУ, %	100	93,33	91,67

Использование симптома диффузного отека костного мозга применительно к диагностике стопы Шарко оказалось неэффективно из-за практически отсутствующих ИП результатов (n=1, 1,6 %) (таблицы 121, 122).

Таблица 121 – Результаты применения симптома «диффузный отек костного мозга» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Результат	п
ИП	1
ИО	21
ЛП	35
ЛО	7

Таблица 122 – Эффективность симптома «диффузный отек костного мозга» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	12,50
Специфичность, %	37,50
Точность, %	34,38
ППУ, %	2,78
ОПУ, %	75,00

Симптом *костной деструкции* был выявлен у 37 (57,8 %) пациентов. В большинстве случаев (81,1 %) данный симптом был трактован как ИП результат (таблица 123, рисунок 60).

Таблица 123 – Результаты применения симптома «костная деструкция» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Результат	п
ИП	30
ИО	24
ЛП	7
ЛО	3

Все ЛП результаты (n=7) были вызваны стопой Шарко (рисунок 61). ЛО результаты (n=3, 4,7 %) выявлены у пациентов с ранее перенесенным остеомиелитом.

Диагностическая эффективность изучаемого симптома представлена высокой чувствительностью (90,91%) при умеренных показателях специфичности (77,42 %) (таблица 124).

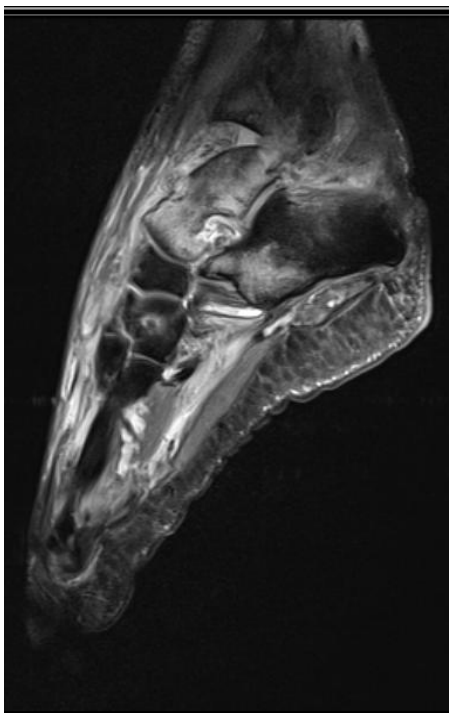


Рисунок 60 – Пациент Г., 56 лет. СД 2-го типа, смешанная форма СДС. Остеомиелит правой таранной кости. МРТ правой стопы в коронарной проекции в режиме FSat. Обширный высокоинтенсивный отек и деструкция по передневерхней поверхности кортикального слоя таранной кости на всем ее протяжении

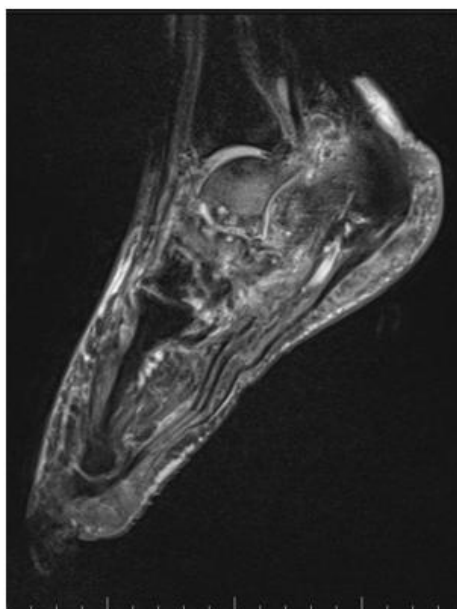


Рисунок 61 – Пациент М., 69 лет. СД 2-го типа, стопа Шарко слева. МРТ левой стопы в режиме FSat. Деструкция таранной, пяточной, ладьевидной, клиновидной костей с отеком костного мозга и деформация суставных поверхностей. Теносиновит сгибателей и разгибателей стопы. Жидкость по ходу голеностопного сустава. Локализованные скопления жидкости по ходу таранно-пяточного сустава. Отек, дезорганизация мягких тканей области голеностопного сустава

Таблица 124 – Эффективность симптома «костная деструкция» в выявлении остеомиелита стопы по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	90,91
Специфичность, %	77,42
Точность, %	84,38
ППУ, %	81,08
ОПУ, %	88,89

Приведшие к снижению специфичности ЛП результаты были характерны преимущественно для нейропатической формы СДС (22,7 %), при которой диагностические показатели метода были минимальны (таблицы 125, 126).

Таблица 125 – Результаты применения симптома «костная деструкция» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	2	21	7
ИО	1	14	9
ЛП	0	2	5
ЛО	0	2	1

Таблица 126 – Эффективность симптома «костная деструкция» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	100	91,30	87,50
Специфичность, %	100	87,50	64,29
Точность, %	100	89,74	72,73
ППУ, %	100	91,30	58,33
ОПУ, %	100	87,50	90,00

При использовании изучаемого синдрома для диагностики стопы Шарко получено достаточно большое количество ЛП результатов (46,9 %) при малом количестве ЛО (1,6 %) (таблица 127).

Таблица 127 – Результаты применения симптома «костная деструкция» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Результат	п
ИП	7
ИО	26
ЛП	30
ЛО	1

В итоге можно говорить об относительно высокой чувствительности симптома (87,50 %) при крайне низкой его специфичности (46,43 %) (таблица 128).

Таблица 128 – Эффективность симптома «костная деструкция» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	87,50
Специфичность, %	46,43
Точность, %	51,56
ППУ, %	18,92
ОПУ, %	96,30

На следующем этапе были проанализированы диагностические возможности такого неспецифического для остеомиелита, однако встречающегося в исследовании симптома, как наличие *костных эрозий* (n=14, 21,9 %). В 64,3 % случаев данный симптом был отнесен к ИП, в остальных случаях (n=5, 35,7 %) – к ЛП, из которых в 1 (20 %) случае была стопа Шарко (таблица 129).

Таблица 129 – Результаты применения симптома «костные эрозии» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Результат	п
ИП	9
ИО	26
ЛП	5
ЛО	24

Большое количество ЛО результатов (37,5 %) привело к неприемлемым показателям чувствительности метода (27,27 %), а следовательно, к невозможности его применения в диагностике остеомиелита у пациентов с СДС (таблица 130).

Таблица 130 – Эффективность симптома «костные эрозии» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	27,27
Специфичность, %	83,87
Точность, %	54,69
ППУ, %	64,29
ОПУ, %	52,00

Высокий процент ЛО результатов, а следовательно, низкие показатели чувствительности были характерны для всех форм СДС (таблицы 131, 132).

Таблица 131 – Результаты применения симптома «костные эрозии» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	1	7	1
ИО	1	14	11
ЛП	0	2	3
ЛО	1	16	7

Таблица 132 – Эффективность симптома «костные эрозии» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	50,00	30,43	12,50
Специфичность, %	100	87,50	78,57
Точность, %	66,67	53,85	54,55
ППУ, %	100	77,78	25,00
ОПУ, %	50,00	46,67	61,11

Аналогичная картина была получена при использовании изучаемого симптома с целью выявления стопы Шарко (таблицы 133, 134).

Таблица 133 – Результаты применения симптома «костные эрозии» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Результат	п
ИП	1
ИО	43
ЛП	13
ЛО	7

Таблица 134 – Эффективность симптома «костные эрозии» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	12,50
Специфичность, %	76,79
Точность, %	68,75
ППУ, %	7,14
ОПУ, %	86,00

Еще одним встречающимся в группе обследованных пациентов неспецифическим симптомом были **костные кисты**. Данный симптом выявлен в 29 (45,3 %) случаях, 12 (41,4 %) из которых были ИП. Также было получено 17 ЛП результатов, среди которых в небольшом количестве (n=4, 23,5 %) имелись случаи со стопой Шарко (таблица 135).

Таблица 135 – Результаты применения симптома «костные кисты» в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Результат	п
ИП	12
ИО	14
ЛП	17
ЛО	21

Установлено, что визуализация костных кист не может использоваться с целью диагностики остеомиелита у пациентов с СДС вследствие низких показателей диагностической эффективности метода (таблица 136).

Таблица 136 – Эффективность симптома «костные кисты» в выявлении остеомиелита стопы по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	36,36
Специфичность, %	45,16
Точность, %	40,63
ППУ, %	41,38
ОПУ, %	40,00

Низкие показатели эффективности изучаемого симптома были получены при всех формах СДС (таблицы 137, 138).

Таблица 137 – Результаты применения симптома «костные кисты» в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	0	10	2
ИО	1	8	5
ЛП	0	8	9
ЛО	2	13	6

Таблица 138 – Эффективность симптома «костные кисты» в выявлении остеомиелита стопы при различных формах СДС по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	0,00	43,48	25,00
Специфичность, %	100	50,00	35,71
Точность, %	33,33	46,15	31,82
ППУ, %	—	55,56	18,18
ОПУ, %	33,33	38,10	45,45

Неэффективной оказалась и попытка использования симптома наличия костных кист для выявления стопы Шарко (таблицы 139, 140).

Таблица 139 – Результаты применения симптома «костные кисты» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Результат	п
ИП	1
ИО	31
ЛП	25
ЛО	4

Таблица 140 – Эффективность симптома «костные кисты» в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	50,00
Специфичность, %	55,36
Точность, %	54,69
ППУ, %	13,79
ОПУ, %	88,57

На основании оценки диагностической эффективности изученных симптомов (выявившей проблему их низкой специфичности), а также исходя из того, что остеомиелит у больных с СДС преимущественно развивается на фоне предшествующего поражения мягких тканей, был предложен диагностический комплекс симптомов, включающий наличие *глубокой язвы/ свища, деструкции кости и диффузного отека костного мозга*.

Данный симптомокомплекс присутствовал у 27 (42,2 %) пациентов, при этом все случаи были отнесены к ИП (таблица 141, рисунок 62).

Таблица 141 – Результаты применения комплекса симптомов в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Результат	п
ИП	27
ИО	31
ЛП	0
ЛО	6

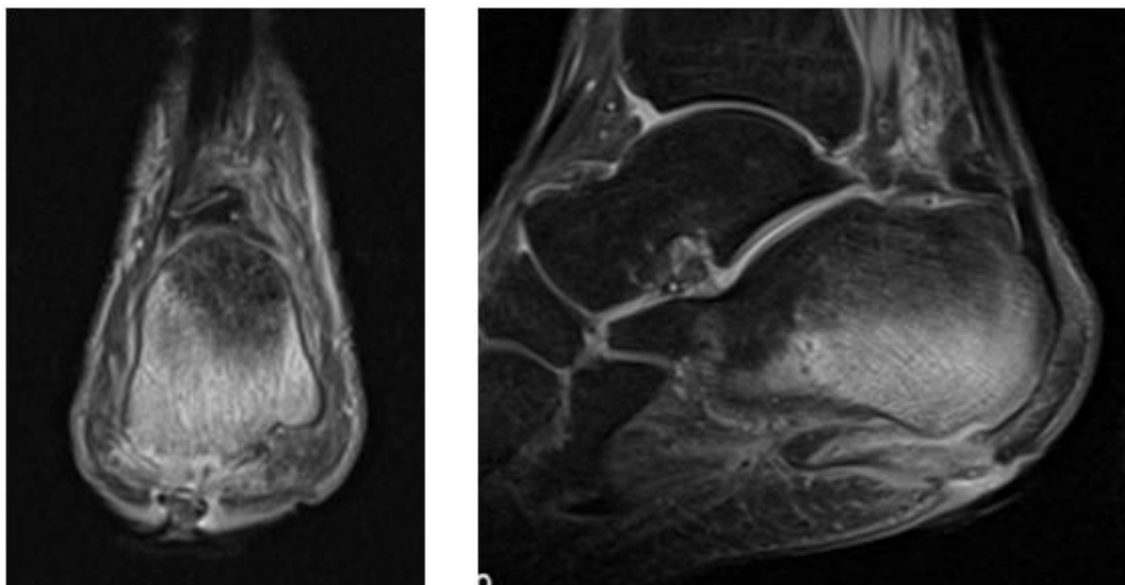
*а**б*

Рисунок 62 – Пациент В., 39 лет. СД 2-го типа, смешанная форма СДС.

Остеомиелит пяточной кости. МРТ правой стопы в сагиттальной (*а*) и коронарной (*б*) проекциях FSat. Диффузный отек костного мозга правой пяточной кости, преимущественно в области бугра. Отсутствие кортикального слоя по всей дистальной поверхности бугра пяточной кости. По подошвенной поверхности на фоне отека дефект мягких тканей. По ходу дефекта мягких тканей низкоинтенсивная структура (турунда)

Имелось 6 (9,4 %) ЛО результатов, которые были обнаружены у пациентов с обострением хронического остеомиелита, не приведшим на момент исследования к образованию свищевых ходов.

Отсутствие ЛП результатов при относительно небольшой доле ЛО случаев привело к максимальным показателям специфичности метода при сохранении приемлемой его чувствительности (81,82 %) (таблица 142).

Таблица 142 – Эффективность комплекса симптомов в выявлении остеомиелита по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	81,82
Специфичность, %	100
Точность, %	90,63
ППУ, %	1000
ОПУ, %	83,78

ЛО результаты были характерны практически в равной степени для смешанной (10,3 %) и нейропатической (9,1 %) форм синдрома и не встречались среди небольшого количества пациентов с ишемической формой (таблица 143).

Таблица 143 – Результаты применения комплекса симптомов в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	2	19	6
ИО	1	16	14
ЛП	0	0	0
ЛО	0	4	2

Диагностическая эффективность предложенного симптомокомплекса была наиболее высокой при ишемической и смешанной формах СДС (таблица 144).

Таблица 144 – Эффективность комплекса симптомов в выявлении остеомиелита при различных формах СДС по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	100	82,61	75,00
Специфичность, %	100	100	100
Точность, %	100	89,74	90,91
ППУ, %	100	100	100
ОПУ, %	100	80,00	87,50

Достигнутая с применением комплекса симптомов максимальная специфичность в диагностике СДС делает его неприемлемым для выявления стопы Шарко – основного патологического состояния, требующего проведения дифференциальной диагностики (таблицы 145, 146).

Таблица 145 – Результаты применения комплекса симптомов в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Результат	n
ИП	0
ИО	29
ЛП	27
ЛО	8

Таблица 146 – Эффективность комплекса симптомов в выявлении стопы Шарко по данным МРТ

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	0,00
Специфичность, %	51,79
Точность, %	45,31
ППУ, %	0,00
ОПУ, %	78,38

3.2.4. Гибридная ОФЭКТ/МРТ

Показанная в исследовании высокая специфичность сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в диагностике наличия гнойного воспалительного процесса, значительно снижающаяся при дифференциальной диагностике внутрикостной и внекостной его локализации, создала предпосылки для оценки возможностей гибридных лучевых технологий. В качестве метода анатомической визуализации предложено использование магнитно-резонансной томографии, которая обладает наилучшей тканевой разрешающей способностью и не несет лучевой нагрузки на пациента.

После выполнения программного совмещения сцинтиграфических данных и данных МРТ получено и проанализировано 51 гибридное диагностическое изображение.

Накопление меченых лейкоцитов в проекции костной ткани, использовавшееся в качестве диагностического критерия наличия остеомиелита, выявлено в 26 (51,0 %) случаях, 24 из которых были ИП (рисунок 63). Также получено 24 ИО результата, 2 ЛП и 1 ЛО результат (рисунок 64, таблица 147).

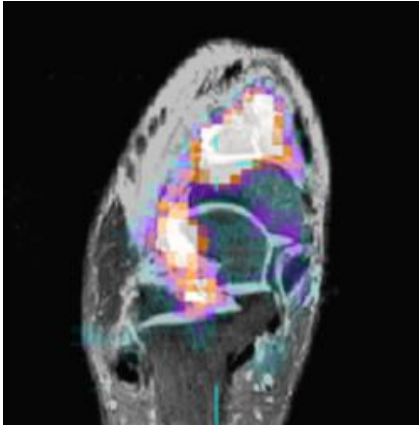
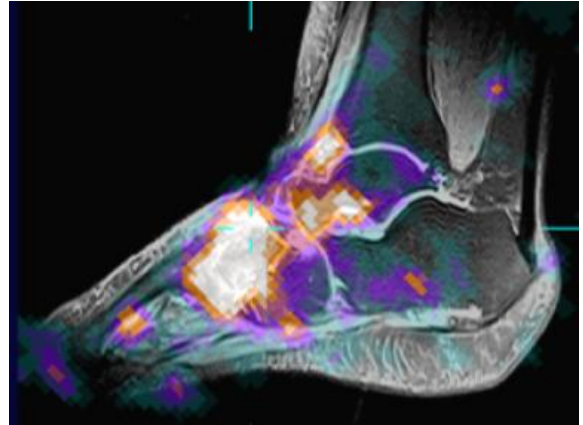
*а**б*

Рисунок 63 – Пациент С., 60 лет. СД 2-го типа, смешанная форма СДС. Остеомиелит костей правой стопы. ОФЭКТ/МРТ правой стопы в аксиальной (*а*) и коронарной (*б*) проекциях. Аккумуляция лейкоцитов в I, II, III клиновидных костях и II плюсневой кости, по передней поверхности голеностопного сустава и по ходу таранно-пяточного сочленения

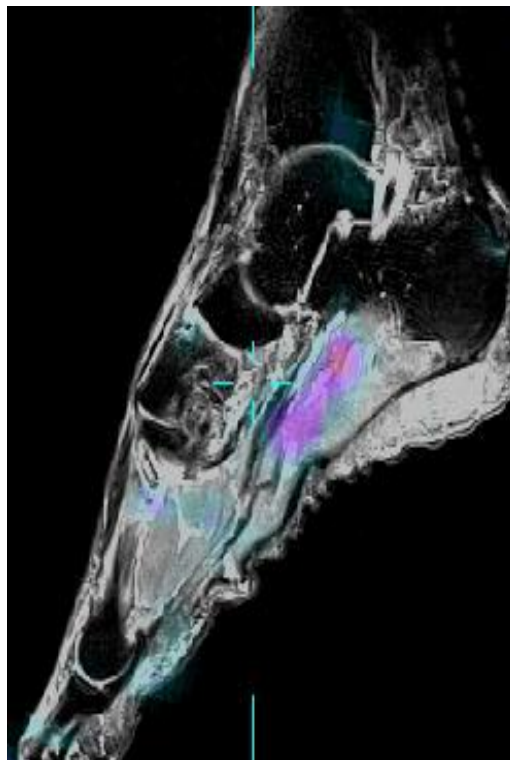


Рисунок 64 – Пациент Д., 48 лет. СД 2-го типа, смешанная форма СДС. Гнойное поражение мягкотканых структур подошвенной поверхности правой стопы. ОФЭКТ/МРТ правой стопы в коронарной проекции. Повышенное накопление индикатора в мягких тканях подошвенной поверхности стопы без распространения на костные структуры

Таблица 147 – Результаты ОФЭКТ/МРТ в выявлении гнойных осложнений СДС

Результат	n
ИП	24
ИО	24
ЛП	2
ЛО	1

Единственный ЛО результат, вызванный сложностями совмещения малых анатомических объектов (пальцев стоп), обусловил высокую чувствительность использованной методики. ЛП результаты (n=2) были следствием неспецифической аккумуляции меченых лейкоцитов при острой форме диабетической остеоартропатии (рисунок 65).

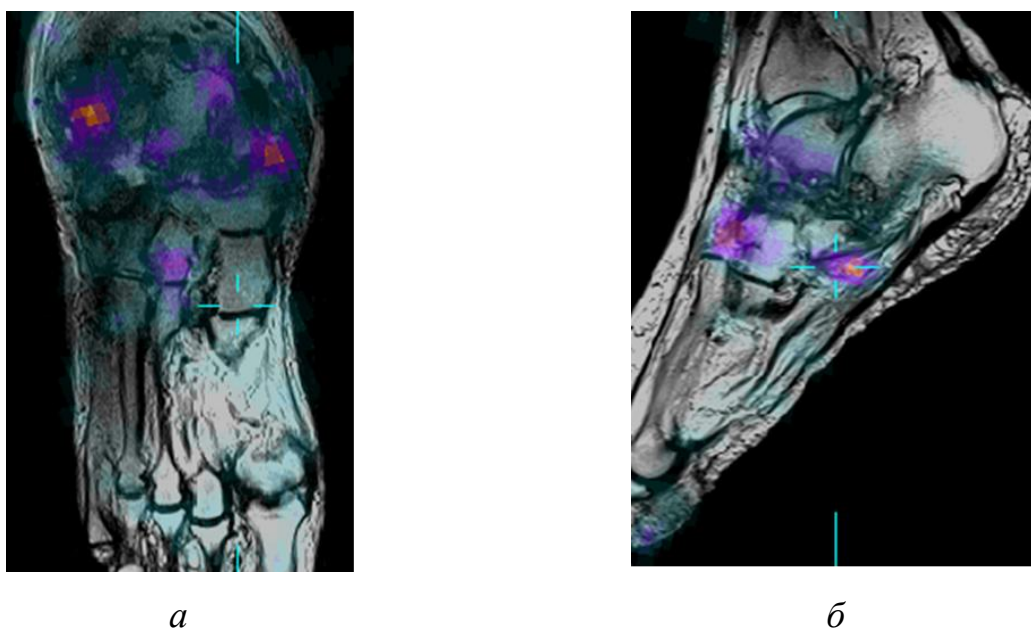


Рисунок 65 – Пациент С., 60 лет. СД 2-го типа, нейропатическая форма СДС. Стопа Шарко. ОФЭКТ/МРТ правой стопы в аксиальной (*а*) и коронарной (*б*) проекциях. Повышенное накопление индикатора в костях и мягких тканях предплюсны

В целом были получены достаточно высокие диагностические показатели метода (таблица 148).

При анализе эффективности изучаемой методики в зависимости от формы СДС показано, что ЛП результаты характерны для пациентов с нейропатической формой СДС, осложненной стопой Шарко. Единственный ЛО результат,

вызванный дефектами совмещения (которые не могут быть связаны с формой заболевания), был выявлен при смешанной форме СДС (таблица 149).

Таблица 148 – Эффективность ОФЭКТ/МРТ в выявлении гнойных осложнений СДС

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	96,00
Специфичность, %	92,31
Точность, %	94,12
ППУ, %	92,31
ОПУ, %	96,00

Таблица 149 – Результаты ОФЭКТ/МРТ в выявлении гнойных осложнений при различных формах СДС

Результат	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
ИП	2	15	7
ИО	1	12	11
ЛП	0	0	2
ЛО	0	1	0

В итоге методика оказалась высокоэффективной при всех формах СДС, кроме того, возможно снижение специфичности метода при нейропатической и, вероятно, смешанной формах за счет стопы Шарко (таблица 150).

Таблица 150 – Эффективность ОФЭКТ/МРТ в выявлении гнойных осложнений в зависимости от формы СДС

Показатели диагностической эффективности	Форма		
	Ишемическая	Смешанная	Нейропатическая
Чувствительность, %	100	93,75	100
Специфичность, %	100	100	84,62
Точность, %	100	96,43	90,00
ППУ, %	100	100	77,78
ОПУ, %	100	92,31	100

С целью нивелирования вероятности возникновения ЛП результатов вследствие неспецифической аккумуляции индикатора в качестве дополнительного критерия диагностики было предложено использовать комплекс МР-симптомов, включающий наличие глубокой язвы/свища, деструкции кости и диффузного отека костного мозга, показавший высокие диагностические результаты при оценке МР-томографии.

Факт накопления меченых лейкоцитов в проекции костной ткани, дополненный комплексом МР-симптомов, обнаружен в 18 проанализированных случаях, все из которых были ИП. Также было получено 26 ИО и 7 ЛО результатов (таблица 151).

Таблица 151 – Результаты ОФЭКТ/МРТ, дополненной МР-симптомами, в выявлении гнойных осложнений СДС

Результат	п
ИП	18
ИО	26
ЛП	0
ЛО	7

Таким образом, произошло существенное повышение специфичности метода, однако значительно снизилась его чувствительность за счет суммирования причин возникновения ЛО результатов при двух диагностических модальностях (таблица 152) и в целом понизилась диагностическая точность с 94,12 до 86,27 %.

Таблица 152 – Эффективность ОФЭКТ/МРТ в выявлении гнойных осложнений СДС

Показатели диагностической эффективности	Значение
Чувствительность, %	72,00
Специфичность, %	100
Точность, %	86,27
ППУ, %	100
ОПУ, %	78,79

Следующим способом повышения специфичности метода теоретически может быть оценка интенсивности накопления индикатора в предполагаемой зоне гнойного воспаления. Однако ранее полученные нами данные при попарном сравнении интенсивности фиксации индикатора при септическом течении процесса и стопе Шарко не выявили статистически значимой разницы. Данное утверждение применимо и к 2 ЛП результатам, полученным при оценке программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ, где обнаружена высокоинтенсивная фиксация меченых лейкоцитов с разницей счета 63 % и 104 % соответственно.

3.2.5. Клинические примеры

Клинический пример 1

Пациент Л., 27 лет. Диагноз: сахарный диабет 1-го типа, целевой уровень HbA1C < 7,5 %. Осложнение: непролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия ХБП 2, синдром диабетической стопы, нейропатическая форма, флегмона I пальца левой стопы, остеомиелит (ОМ) проксимальной фаланги, гнойный артрит межфалангового сустава.

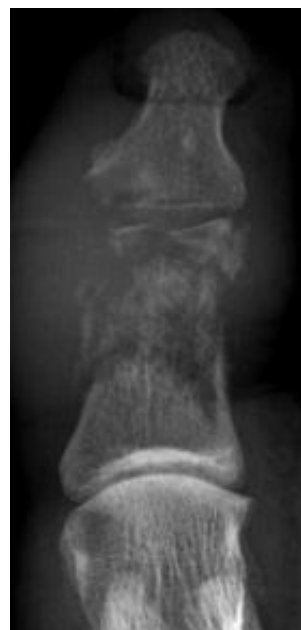
Стаж сахарного диабета 15 лет. Около 2 месяцев назад появилась мозоль на латеральной поверхности I пальца левой стопы, которая вскрылась 1 месяц назад. Через некоторое время появился отек I пальца, распространившийся в течение недели на всю стопу. Обратился к хирургу в поликлинику по месту жительства. Выполнена рентгенография, которая не выявила костной деструкции. Получал консервативное лечение (перевязки). Из-за отсутствия положительной динамики госпитализирован в стационар, где выполнена рентгенография, выявившая краевую костную деструкцию. Бактериальный посев: *staphylococcus aureus*. Получал антибиотикотерапию, рентгенотерапию, выполнялись перевязки. В связи с клиническим улучшением состояния переведен в эндокринологический стационар, затем снова в хирургический стационар для решения вопроса об оперативном лечении. На момент поступления СОЭ 30 мм/ч, лейкоциты $6,1 \times 10^9/\text{л}$. При осмотре определялась синюшность I пальца левой стопы, локальное

повышение его температуры, отечность стопы вплоть до голеностопного сустава, язва по латеральной поверхности I пальца левой стопы.

Выполнены рентгенография (рисунок 66), мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (рисунок 67), трехфазная сцинтиграфия (рисунок 68), сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами (рисунок 69), гибридная ОФЭКТ/МРТ (рисунок 70).



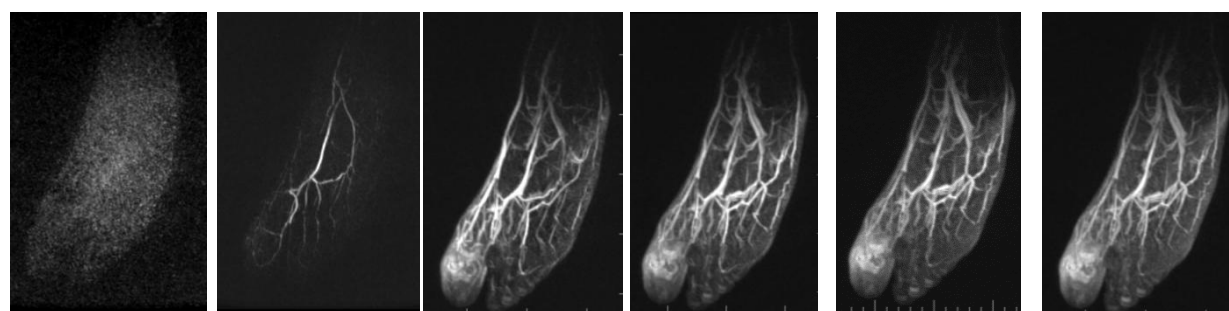
а



б

Рисунок 66 – Рентгенограмма левой стопы в прямой проекции (а) с цифровым увеличением (б). Определяется обширная деструкция головки основной фаланги I пальца с распространением процесса на суставную поверхность. Деструкция суставной поверхности основания ногтевой фаланги I пальца

Выполнено оперативное лечение: экзартикуляция I пальца левой стопы, резекция хряща, головки I плюсневой кости. Пациент выписан под наблюдение хирурга. По результатам морфологического исследования подтвержден диагноз: остеомиелит.



0-17``

18-34``

35-51``

52``-1.08`

1.09` - 1.25`

1.26` - 1.42`

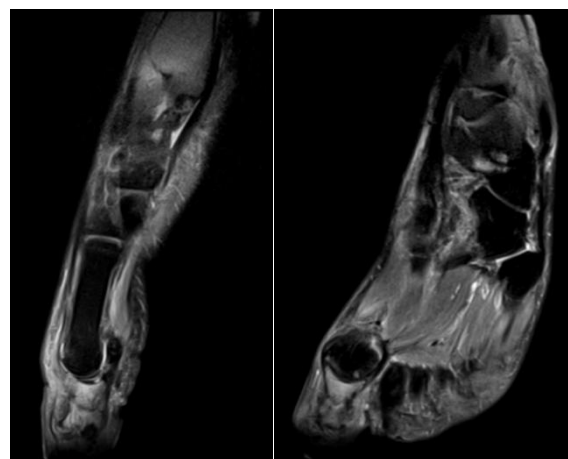
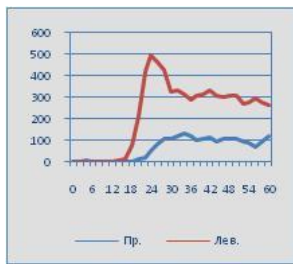
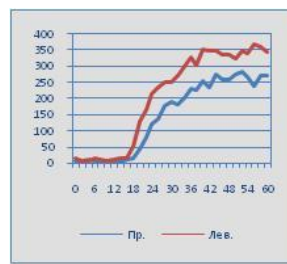
a*б**в*

Рисунок 67 – МРА левой стопы с контрастным усилением (*a*).

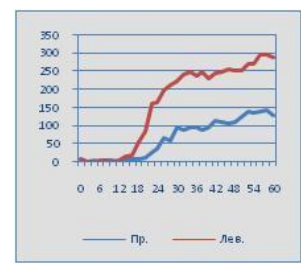
Локальное повышенное накопление контраста в мягких тканях I пальца левой стопы без четкой визуализации сосудистой архитектоники, сохраняющееся длительное время. На МРТ левой стопы в режиме T1-ВИ (*б*), FSat (*в*) диффузный отек костного мозга основной фаланги I пальца. Кость на всем протяжении не визуализируется, представлена фрагментами. Жидкость, окружающая головку I плюсневой кости, с сохранением архитектоники мягких тканей на этом уровне. Разлитое скопление жидкости, окружающее межфаланговый сустав I пальца. Не исключается формирование свищевого хода по медиальной поверхности межфалангового сустава. ИП случай диагностики ОМ



I палец



Плюсна



Предплюсна

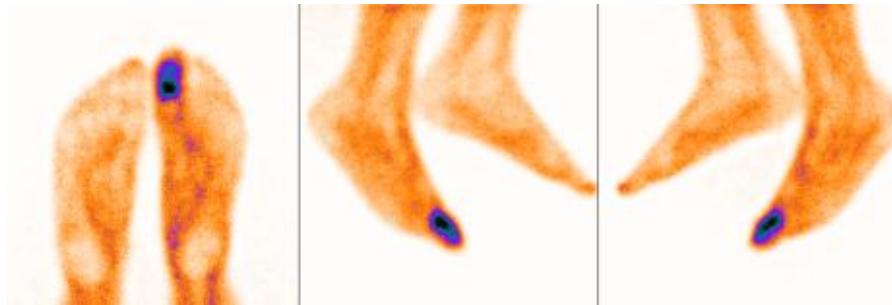
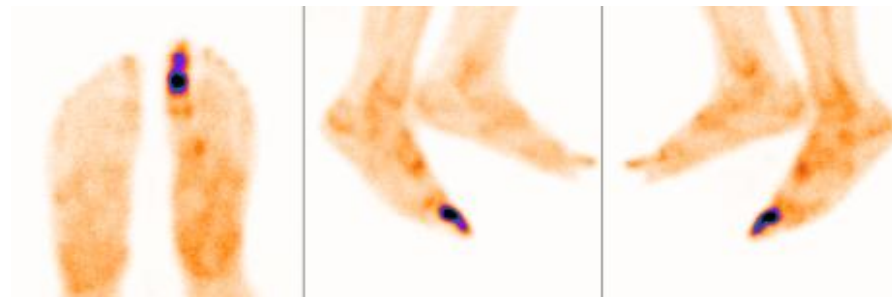
a*б**в*

Рисунок 68 – Трехфазная сцинтиграфия. Сосудистая фаза (*a*): поступление РФП в сосуды левой стопы повышено и ускорено (максимально в области I пальца). Мягкотканая фаза (*б*): гиперфиксация РФП высокой интенсивности в мягких тканях I пальца левой стопы, межфаланговом суставе I пальца левой стопы. Костная фаза (*в*): гиперфиксация РФП высокой интенсивности в проксимальной фаланге I пальца левой стопы, костях, образующих межфаланговый сустав I пальца левой стопы. ИП случай диагностики ОМ

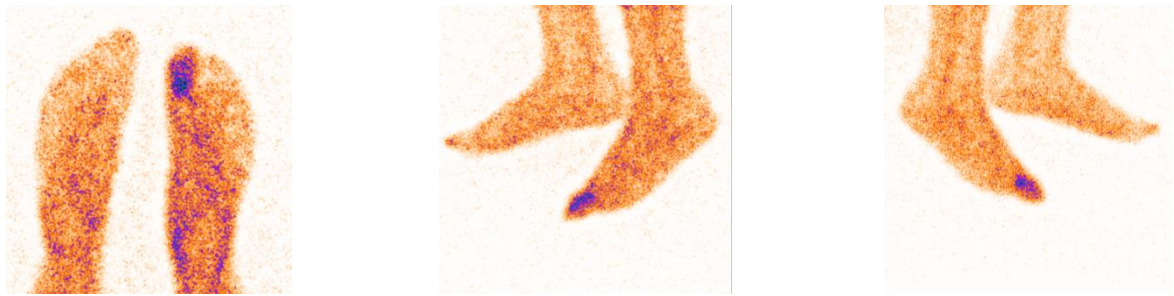
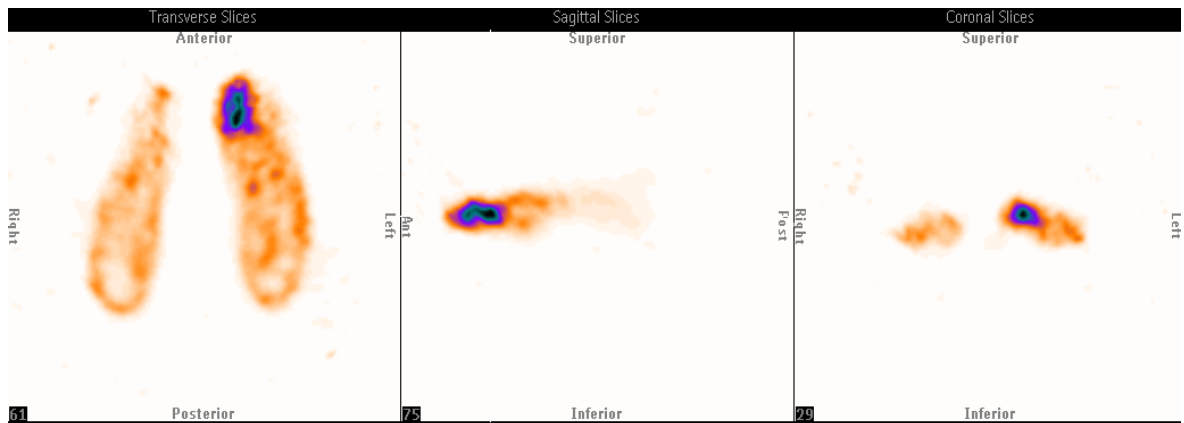
*a**б*

Рисунок 69 – Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами в планарном (*a*) и томографическом (*б*) режимах. Гиперфиксация РФП высокой интенсивности в проекции проксимальной фаланги I пальца левой стопы и межфалангового сустава I пальца левой стопы. ИП случай диагностики ОМ

*a**б*

Рисунок 70 – Гибридная ОФЭКТ/МРТ в сагиттальной (*a*) и коронарной (*б*) проекциях. Гиперфиксация РФП высокой интенсивности в проекции проксимальной фаланги I пальца левой стопы и межфалангового сустава I пальца левой стопы. ИП случай диагностики ОМ

Клинический пример 2

Пациент М., 69 лет. Диагноз: сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень HbA1C < 7,5 %. Осложнение: синдром диабетической стопы, смешанная форма, диабетическая остеоартропатия, стопа Шарко справа, диабетическая полинейропатия. Сопутствующий: ГБ II стадия, степень 1, риск 4. Атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Стаж основного заболевания около 7 лет. В течение 3 месяцев после легкой травмы правой стопы пациент отмечает хромоту, в течение последних 3 недель боль в правой стопе, покраснение кожных покровов. В связи с усилившимся болевым синдромом обратился к хирургу в поликлинику по месту жительства. На момент исследования СОЭ 18 мм/ч, лейкоциты $6,9 \times 10^9/\text{л}$. При осмотре: снижены все виды чувствительности правой стопы, стопа выраженно деформирована, диффузно отечна, гиперемирована, кожные покровы без видимых дефектов, горячие.

Выполнены рентгенография (рисунок 71), мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (рисунок 72), трехфазная сцинтиграфия (рисунок 73), сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами (рисунок 74), гибридная ОФЭКТ/МРТ (рисунок 75).



а



б

Рисунок 71 – Рентгенограмма правого голеностопного сустава в двух проекциях. Определяется обширная деструкция и дезорганизация костей предплюсны. Утолщены и уплотнены мягкие ткани

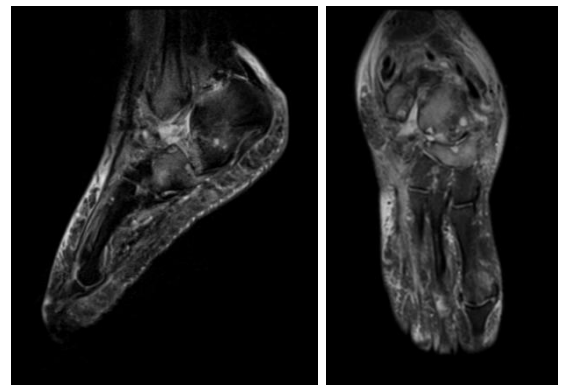
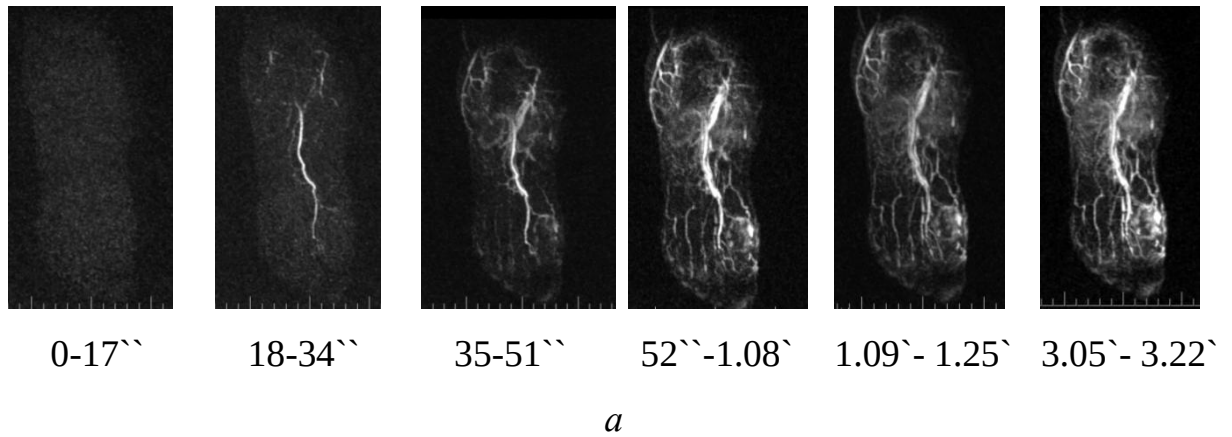
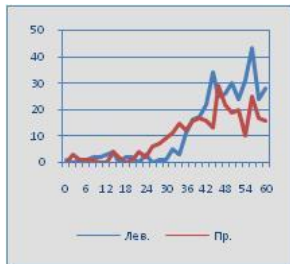


Рисунок 72 – МРА правой стопы с контрастным усилением (*a*). Замедленное поступление контраста, повышенное накопление контраста на уровне предплюсны, сохраняющееся на протяжении всего исследования. На МРТ правой стопы в режиме T2-ВИ (*б*), FSat (*в*) преимущественно субхондральный отек костного мозга костей предплюсны, отек головки I плюсневой кости. Деструкция костей предплюсны с дезорганизацией предплюсне-плюсневых суставов. Отек и дезорганизация мягких тканей. Подвывих в голеностопном суставе. ЛП случай диагностики остеомиелита (при использовании предложенного симптомокомплекса – ИО случай)



Пальцы стоп



Плюсна



Предплюсна

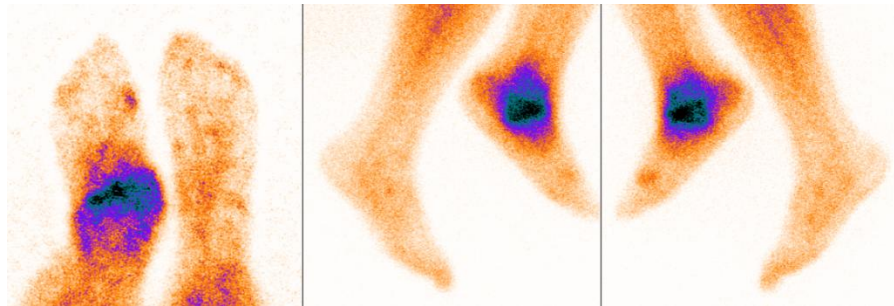
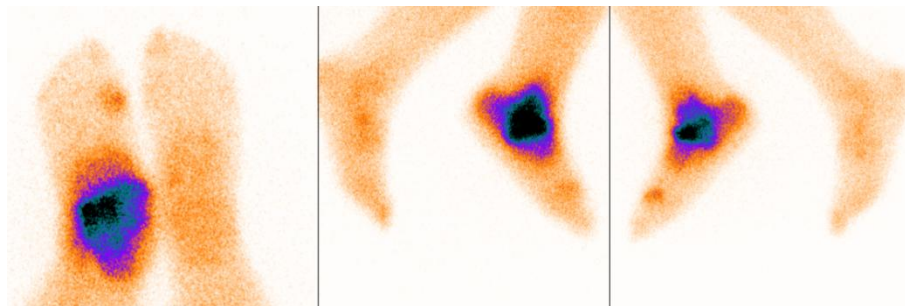
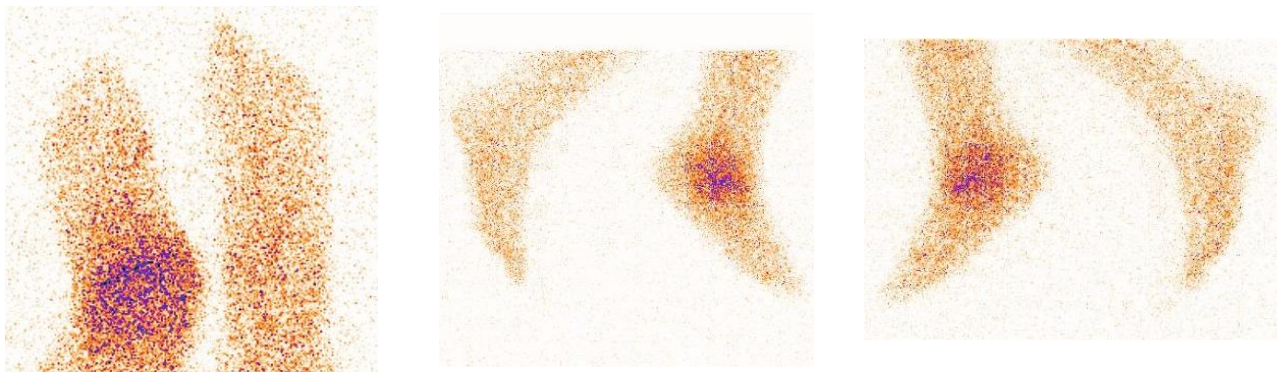
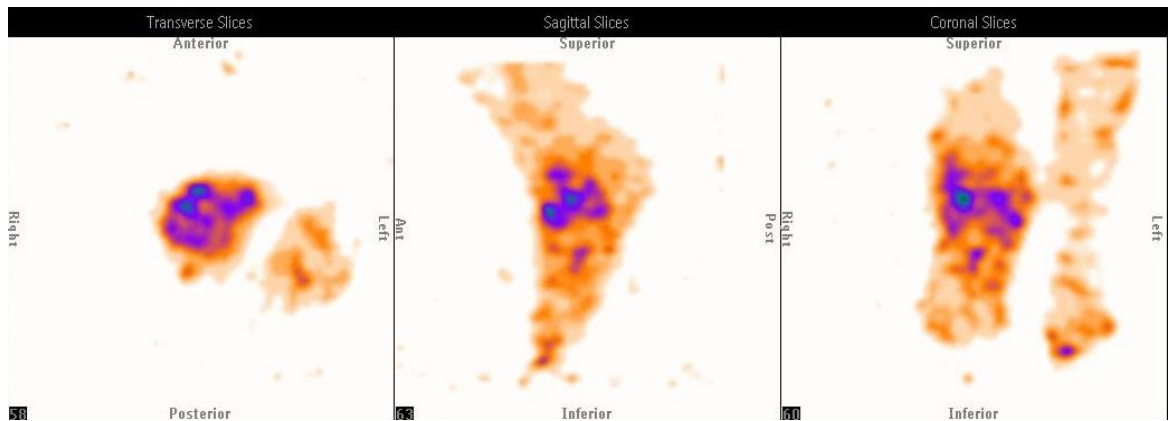
a*б**в*

Рисунок 73 – Трехфазная сцинтиграфия. Сосудистая фаза (*a*): поступление РФП в артерии правой стопы повышено и ускорено (максимально в области предплюсны и голеностопного сустава). Мягкотканая фаза (*б*): гиперфиксация РФП высокой интенсивности в мягких тканях, окружающих правый голеностопный сустав, кости предплюсны правой стопы. Низкоинтенсивное накопление индикатора визуализируется в плюснефаланговом суставе I пальца правой стопы. Костная фаза (*в*): гиперфиксация РФП в правом голеностопном суставе, костях и суставах предплюсны, плюснефаланговом суставе I пальца правой стопы. ЛП случай диагностики ОМ

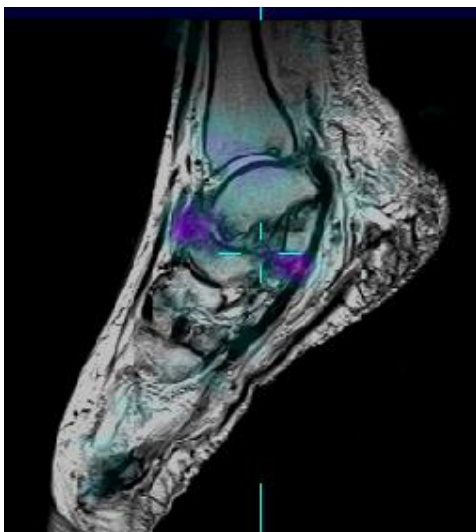


a

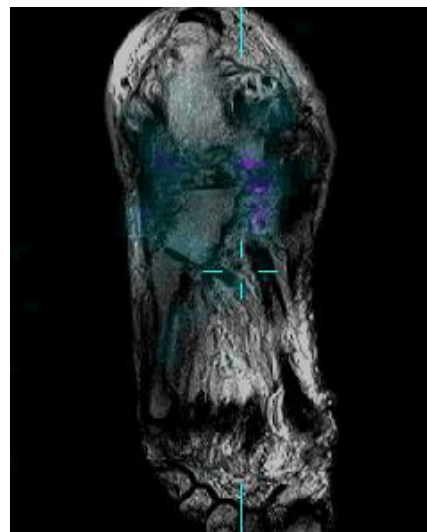


б

Рисунок 74 – Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами в планарном (а) и томографическом (б) режимах. Гиперфиксация РФП низкой интенсивности в мягких тканях проксимальных отделов правой стопы, правом голеностопном суставе, суставах и костях предплюсны. ЛП случай диагностики ОМ



a



б

Рисунок 75 – Гибридная ОФЭКТ/МРТ в сагиттальной (а) и коронарной (б) проекциях. Гиперфиксация РФП низкой интенсивности в костях и суставах предплюсны правой стопы, правом голеностопном суставе. ЛП случай диагностики ОМ

Пациент находился под динамическим клиническим наблюдением, ему проводилось консервативное лечение, в результате был исключен диагноз остеомиелит и подтвержден диагноз стопа Шарко.

Клинический пример 3

Пациент К., 34 года. Диагноз: сахарный диабет 1-го типа, целевой уровень HbA1C < 7,5 %. Осложнение: синдром диабетической стопы, нейропатическая форма, диабетическая остеоартропатия, остеомиелит II пальца левой стопы, пролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия ХБП 2.

Стаж основного заболевания около 15 лет. В течение последних 2 лет отмечает отеки нижних конечностей, онемение, боли в ногах. Около 1 года назад заметил деформацию правой стопы. Периодически возникают язвенные дефекты на подошвенных поверхностях правой и левой стоп. Лечит самостоятельно. В связи с отсутствием положительной динамики лечения, усилившимся болевым синдромом обратился к хирургу в поликлинику по месту жительства. Направлен на госпитализацию в эндокринологический стационар. На момент исследования СОЭ 25 мм/ч, лейкоциты $7,8 \times 10^9/\text{л}$. При осмотре: снижены все виды чувствительности стоп, стопы деформированы, отечны, множественные язвы на подошвенной поверхности правой и левой стопы.

Выполнены рентгенография (рисунок 76), мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (рисунок 77), трехфазная сцинтиграфия (рисунок 78), сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами (рисунок 79), гибридная ОФЭКТ/МРТ (рисунок 80).

Проведено консервативное лечение. Выписан под наблюдение хирурга. Диагноз подтвержден динамическим клиническим наблюдением. Через 5 лет после исследования поступил в хирургический стационар, где проведена некрэктомия, иссечение стенок свищевого хода, стенок полости вокруг II плюсневой кости слева с последующей секвестрэктомией.



Рисунок 76 – Рентгенограмма стоп в прямой (а) и косых (б) проекциях.

Перелом проксимальной фаланги IV пальца правой стопы, подвывих проксимальной фаланги II пальца левой стопы. Эрозивные изменения головки II плюсневой кости левой стопы, деструкция правой пяточной кости, периостальные наслоения в проксимальных фалангах II, IV пальцев обеих стоп, V пальце правой стопы, I–III плюсневых костях левой стопы, I, II – правой стопы.

Периостит проксимальной фаланги IV пальца правой стопы. Участки остеосклероза в проксимальных фалангах II, IV пальцев левой стопы, II – правой стопы, I–III плюсневых костях левой стопы, III – правой стопы, отдельных предплюсневых костях правой стопы. Фрагментарное обызвествление сосудов стоп в I межпальцевых промежутках. Утолщение, уплотнение мягких тканей в области межпредплюсневых, плюснефаланговых суставов обеих стоп, II пальца левой стопы

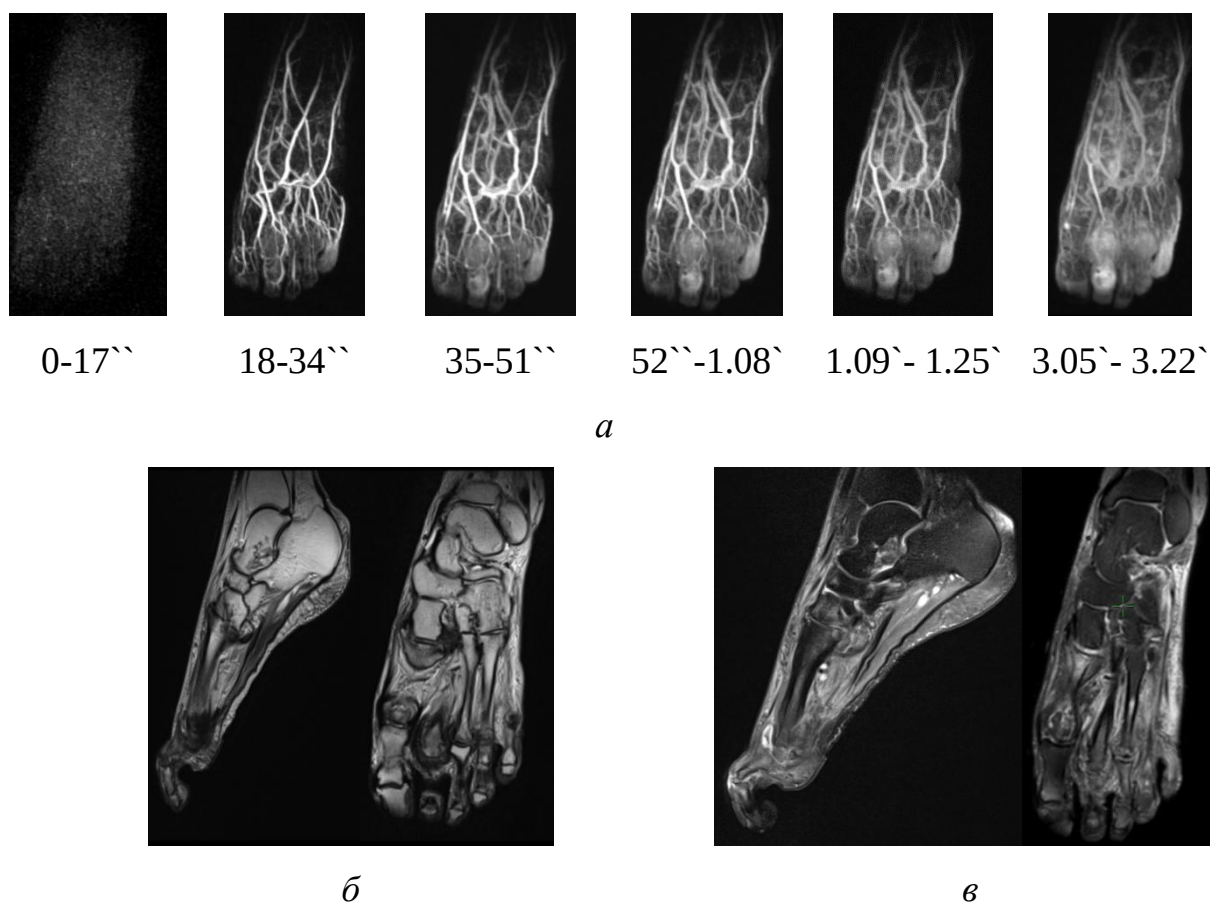


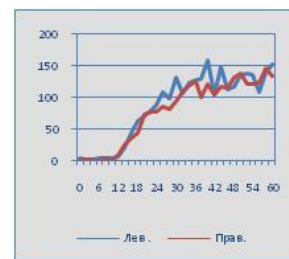
Рисунок 77 – МРА левой стопы с контрастным усилением (а). Своевременное поступление контраста, повышенное накопление контраста на уровне предплюсны, плюсны, сохраняющееся на протяжении всего исследования (максимально на уровне II пальца). На МРТ левой стопы в режиме T2-ВИ (б), FSat (в) определяется резко выраженная дезорганизация костей предплюсны, преимущественно I, II, III клиновидных костей, передних отделов пяточной кости в виде их деформации, краевой деструкции и наличия кистозных включений. Дезорганизация I, II предплюсне-плюсневых суставов с деформацией и фрагментацией, преимущественно на поверхности основания I плюсневой кости. Выраженное проявление периостита в средней трети и основании I плюсневой кости. В полости I предплюсне-плюсневых суставов определяются отдельные жидкостные включения и резко утолщенная суставная капсула с наличием пролиферирующего синовия. В меньшей степени изменения представлены во II предплюсне-плюсневом суставе с деформацией поверхностей, перестройкой и наличием кистозных включений. Имеют место выраженные структурные изменения в I плюсневой кости в виде МР-признаков остеонекроза по ходу диафиза и частично головки с наличием перифокального отека. Явление остеонекроза в плюснефаланговом суставе I пальца, утолщение суставной капсулы. Дезорганизация II плюснефалангового сустава и в меньшей степени III–IV плюснефаланговых суставов. Отек костного мозга костей предплюсны, передней части пяточной кости, таранной кости, отек очагового характера II, III, IV и V плюсневой кости. ИП случай диагностики ОМ применительно ко II плюсневой кости



Пальцы стоп



Плюсна



Предплюсна

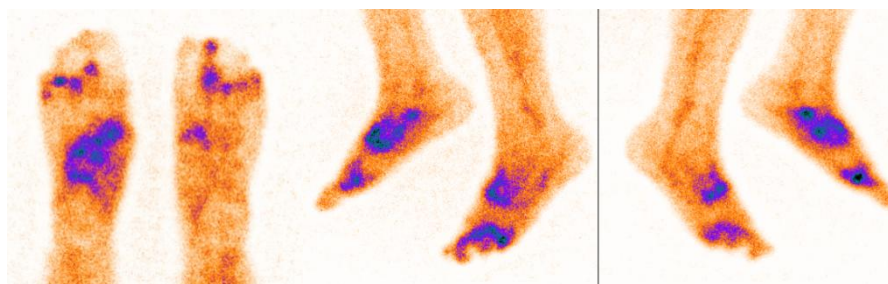
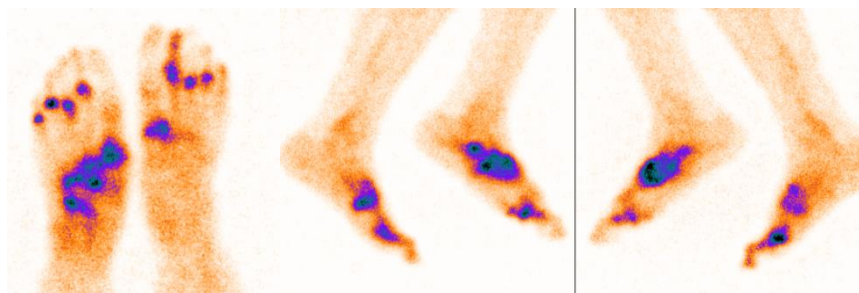
a*б**в*

Рисунок 78 – Трехфазная сцинтиграфия. Сосудистая фаза (*a*): поступление РФП во все отделы стоп значительно ускорено. Мягкотканная фаза (*б*): гиперфиксация РФП высокой интенсивности в проекции костей (преимущественно таранной и ладьевидной) и суставов предплюсны правой стопы, области предплюсне-плюсневой сустава между медиальной клиновидной и I плюсневой костями левой стопы, плюснефаланговых суставах II, IV, V пальцев правой, II–IV пальцев левой стопы, мягких тканях (костях?) II пальца левой стопы, головке III плюсневой кости правой стопы. Костная фаза (*в*): сохраняются участки гиперфиксации РФП, выявленные в мягкотканую фазу исследования, при этом интенсивность накопления индикатора несколько возрастает, контуры становятся более четкими. ИП случай диагностики ОМ применительно ко II плюсневой кости

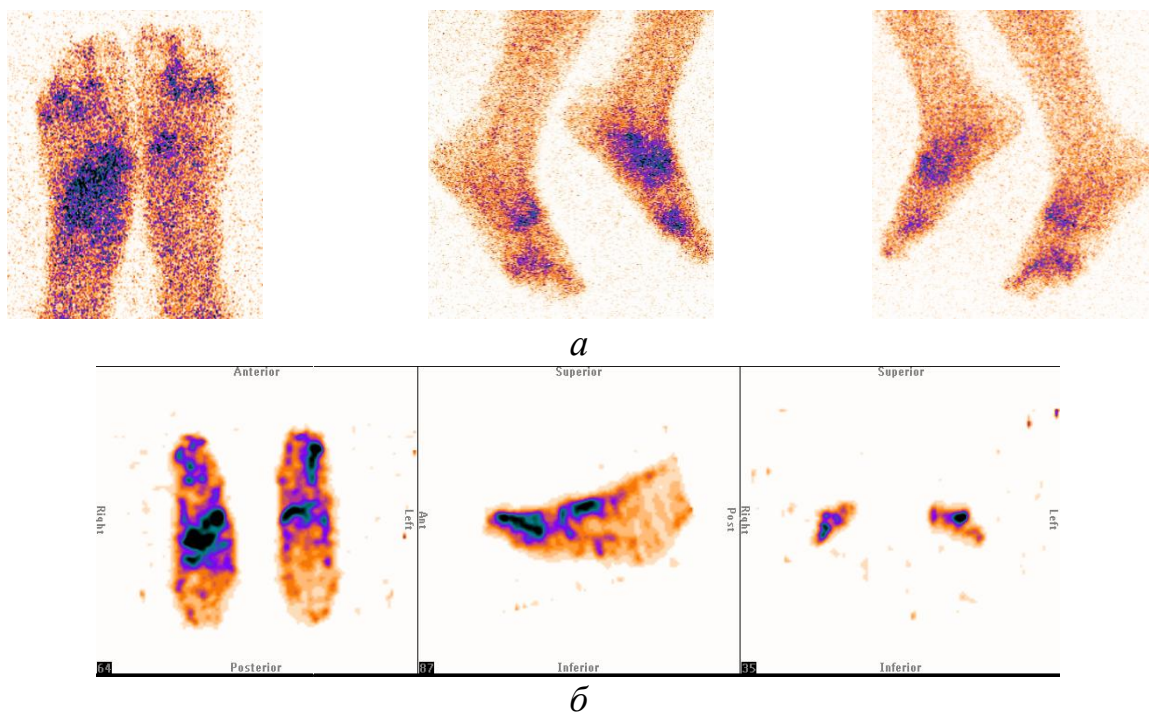


Рисунок 79 – Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами в планарном (*а*) и томографическом (*б*) режимах. Гиперфиксация РФП высокой интенсивности в проекции костей (преимущественно таранной и ладьевидной) и суставов предплюсны правой стопы, костях предплюсны левой стопы, плюснефаланговых суставах II, IV, V пальцев правой, II–IV пальцев левой стопы, мягких тканях и костях II пальца левой стопы, головке III плюсневой кости правой стопы. ИП случай диагностики ОМ применительно ко II плюсневой кости

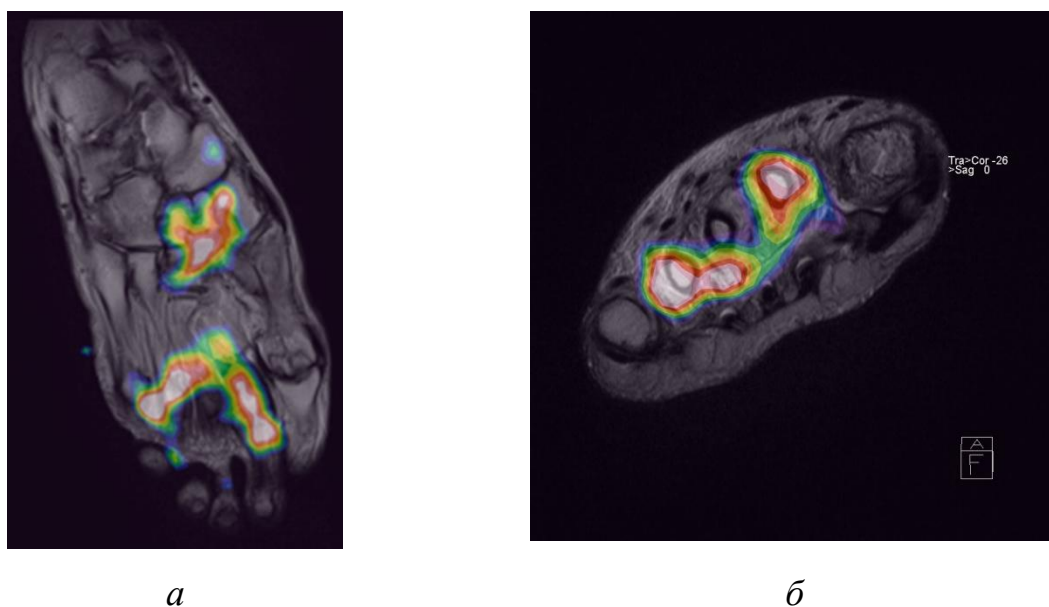


Рисунок 80 – Гибридная ОФЭКТ/МРТ в сагиттальной (*а*) и аксиальной (*б*) проекциях. Гиперфиксация радиофармпрепарата в клиновидных костях и прилегающих суставах, а также в плюснефаланговых суставах II и IV пальцев, проксимальной и средней фалангах II пальца и мягких тканях III пальца правой стопы. ИП случай диагностики ОМ применительно ко II плюсневой кости

Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Сахарный диабет ввиду неуклонного роста числа больных представляет серьезную медико-социальную проблему [2]. Синдром диабетической стопы является одним из наиболее грозных и дорогостоящих осложнений сахарного диабета [147, 302, 304]. Несмотря на постоянное развитие медицинских технологий, ранняя комплексная диагностика осложненного течения СДС остается существенной проблемой [147]. Для ее решения в современной клинической медицине применяется широкий арсенал диагностических методов, ведущими из которых являются методы лучевой диагностики [144].

Патогенез синдрома диабетической стопы обуславливает наличие двух основных взаимосвязанных звеньев патологических процессов у данной группы пациентов – это нарушение кровоснабжения стоп, способное привести к возникновению ишемического некроза, и нарушение иннервации, приводящее в ряде случаев к изъязвлению с последующим присоединением гнойного воспалительного процесса мягких тканей и костей [121, 302].

С целью оценки состояния сосудов, в том числе стоп, на сегодняшний момент широко используется субтракционная рентгеновская ангиография, считающаяся большинством авторов «золотым» стандартом [63, 260, 262]. Однако данная методика не лишена ряда недостатков, таких как инвазивность, относительно высокая лучевая нагрузка, а также возможность развития контрастиндуцированной нефропатии, что особенно актуально у больных сахарным диабетом [90]. Кроме того, рентгеновская ангиография, в отличие от радионуклидной ангиографии, не дает представление о состоянии кровотока на уровне микроциркуляции. Большинство вышеперечисленных ограничений присутствует у активно внедряющейся компьютерно-томографической ангиографии. В качестве альтернативы рентгеновским методам диагностики происходит внедрение контрастной магнитно-резонансной ангиографии, о высокой информативности которой свидетельствует достаточное количество публикаций [84, 132]. Однако практически отсутствуют исследования по

применению МРА у пациентов с СДС, осложненным гнойно-некротическими процессами, не описана лучевая семиотика состояния стоп при использовании данного метода.

Наличие гнояного процесса при СДС является не менее важной проблемой [120]. Для обнаружения присоединившейся инфекции применяют методы лучевой диагностики, в частности методики ядерной медицины, способные диагностировать патологический процесс на молекулярном уровне [49, 269]. Тем не менее, несмотря на высокую чувствительность, а у ряда методов и специфичность, радионуклидная диагностика при изолированном применении не позволяет установить точную анатомическую локализацию патологического процесса, в частности при проведении дифференциальной диагностики поражения костей и мягких тканей [255]. Для решения данной проблемы на современном этапе внедряются гибридные медицинские технологии, однако их эффективность требует детального изучения [140, 197]. Альтернативой методам ядерной медицины считается магнитно-резонансная томография, которая обладает наилучшим тканевым разрешением среди методов лучевой диагностики, позволяя визуализировать как мягкотканые, так и костные структуры. В то же время в случае осложненного течения СДС эффективность МРТ снижается из-за невозможности достоверно отличить отек костного мозга от гнойного воспаления [92, 144, 231]. Не изучена также возможность использования рутинных сцинтиграфических и магнитно-резонансных методик с целью получения гибридных лучевых изображений.

Таким образом, на сегодняшний момент актуальной остается проблема комплексной лучевой диагностики осложненного течения СДС, а разработка новых методологических подходов, к которым в первую очередь относятся гибридные методики, является одной из наиболее востребованных задач современной клинической медицины, не решенной до сих пор на мировом уровне. Требуемыми решения вопроса остаются комплексная оценка кровоснабжения стоп, в том числе на фоне гнойно-некротических изменений, а также дифференциальная диагностика септических и асептических процессов. Решение

диагностических проблем оценки осложненного течения синдрома диабетической стопы способно привести к положительному социально-экономическому эффекту, а также повысить качество жизни пациентов.

Целью настоящего исследования являлось совершенствование методологических подходов и современных лучевых модальностей для повышения эффективности диагностики осложненного течения синдрома диабетической стопы.

Для достижения поставленной цели проведено комплексное клиническое исследование 138 пациентов (62 мужчины, 76 женщин, средний возраст $57,7 \pm 12,3$ года) с синдромом диабетической стопы, большинство из которых ($n=125$, 90,6 %) имели гнойно-некротические поражения стоп или подозрение на их наличие на фоне сахарного диабета 1-го ($n=16$, 11,6 %) и 2-го ($n=122$, 88,4 %) типов. Средняя длительность инфекционного поражения в основном составляла от 1 до 3 месяцев ($n=45$, 32,6 %). Распространенность гнойно-некротического процесса соответствовала в большинстве случаев 0А ($n=48$, 34,8 %) и III В ($n=46$, 33,3 %) степеням по классификации язв Техасского университета и нулевой ($n=51$, 37,0 %) и 3-й ($n=50$, 36,2 %) степеням по классификации Wagner.

Согласно патогенетической классификации СДС все пациенты были разделены на три группы: с ишемической ($n=7$, 5,1 %), нейропатической ($n=52$, 37,7 %), смешанной ($n=79$, 57,2 %) формами СДС.

В анализах периферической крови пациентов преобладали признаки воспаления в виде ускоренной СОЭ ($n=117$, 84,8 %) и лейкоцитоза ($n=56$, 40,6 %) со сдвигом формулы влево.

Клиническая картина состояния стоп у пациентов с синдромом диабетической стопы была представлена преимущественно признаками воспалительного процесса, такими как отек ($n=132$, 95,7 %), гиперемия ($n=117$, 84,8 %), болевой синдром ($n=107$, 77,5 %).

Всем исследуемым пациентам, помимо физикального исследования, выполнялся стандартный набор лабораторных методов исследования.

Лучевое исследование (n=362) включало выполнение трехфазной сцинтиграфии (n=107), динамической магнитно-резонансной ангиографии (n=55), сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами (n=85), магнитно резонансной томографии (n=64), программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ (n=51).

Для верификации результатов лучевых методов исследования проводились морфологические исследования операционного материала (n=42, 30,4 %). Пациенты, подвергавшиеся консервативному лечению, наблюдались в динамике (n=96, 69,6 %).

Для достижения поставленной цели результаты исследования анализировались согласно патогенетическим механизмам формирования СДС.

На первом этапе были изучены возможности лучевых методов исследования в оценке кровотока у пациентов с СДС, включая использование ангиосомной теории.

При оценке данных рутинной трехфазной сцинтиграфии исходили из информации о возможности метода отражать магистральный кровоток, а также косвенно судить о сохранении или изменении перфузии мягких тканей и костных структур.

Оценка результатов радионуклидной ангиографии выявила наличие статистически значимых отличий между показателями скорости поступления индикатора в сосуды стоп при ишемической и смешанной формах ($p < 0,001$) и ишемической и нейропатической формах ($p < 0,001$). Скорость поступления индикатора при смешанной и нейропатической формах статистически значимо не отличалась ($p = 0,714$), что согласуется с патогенезом заболевания [70].

Не было выявлено статистически значимых отличий между изучаемыми показателями при асептическом и мягкотканом поражении ($p = 0,217$), а также при асептическом и внутрикостном процессах ($p = 0,119$). В то же время статистически значимо ($p = 0,017$) зафиксировано ускорение кровотока при остеомиелите по сравнению с гнойным поражением мягких тканей, что может быть обусловлено большей выраженностью инфекционного процесса в костных структурах [144].

Для решения проблемы отсутствия статистически значимых отличий между скоростями поступления индикатора при асептическом и гнойном процессах была выделена группа пациентов со стопой Шарко, для течения которой также характерно значительное ускорение кровотока [169, 171, 250]. При этом сопоставление показателей выявило статистически значимые отличия между скоростями поступления индикатора при неосложненном асептическом течении процесса и стопе Шарко ($p < 0,001$), а также септическом процессе ($p = 0,015$). В то же время не была зафиксирована статистически значимая разница в скоростях кровотока при септическом процессе и стопе Шарко ($p = 0,171$).

Таким образом, установлено, что абсолютные показатели скорости магистрального кровотока у данной категории пациентов не могут использоваться в качестве критерия дифференциальной диагностики гнойных и асептических процессов. Аналогичная ситуация сложилась при попытке с помощью ROC-анализа провести границу между септическим и асептическим течением заболевания: получен показатель, составляющий 23 с, при низкой чувствительности (61,7 %) и неудовлетворительной специфичности (48,9 %) метода.

Учитывая, что диабетическая ангиопатия и диабетическая нейропатия имеют тенденцию к симметричному течению, выполнена оценка не абсолютной скорости поступления индикатора, а разницы скоростей его поступления в зону с предполагаемым гнойным поражением и симметричный участок. При выборе данного показателя в качестве критерия наличия гнойного воспалительного процесса с помощью ROC-анализа получена граница, составляющая более 1 с, при значительно более высоких показателях чувствительности (83,6 %) и сохранении низкой специфичности (51,1 %).

Данные нашего исследования не полностью согласуются с классическими критериями диагностики остеомиелита методом трехфазной сцинтиграфии по Maurer, однако могут быть объяснены особенностью поражения стоп именно у пациентов с СДС [70].

Таким образом, абсолютные и относительные значения скорости поступления индикатора являются важным критерием наличия патологического процесса, но не позволяют провести дифференциальную диагностику между септическими и асептическими осложнениями СДС.

В связи с тем, что не обнаружено значимой разницы между изучаемыми показателями в зависимости от ангиосомальной локализации патологического процесса ($p > 0,05$), можно сделать вывод о необходимости одинакового подхода к оценке данных независимо от локализации поражения.

При анализе результатов второй (мягкотканой) фазы трехфазной сцинтиграфии оценена перфузия мягких тканей стоп, в том числе в зонах предполагаемого воспалительного процесса.

В большинстве случаев (96,3 %) выявлено нормальное или повышенное накопление индикатора, свидетельствующее о сохраненном капиллярном кровотоке. Эпизодов полного отсутствия фиксации индикатора не было. Наибольший интерес представляли случаи с гипофиксацией индикатора, которая была обнаружена у 4 (3,7 %) пациентов с ишемической формой СДС. У одного из них (0,9 %) имелось гнойное поражение мягких тканей стоп, поэтому полученный результат противоречит типичной лучевой картине воспаления [70].

Третья (костная) фаза радионуклидного исследования характеризовалась преимущественно сохраненной либо повышенной фиксацией индикатора. У 3 (2,8 %) пациентов было зафиксировано снижение накопления индикатора в пределах всей стопы либо отдельной ангиосомы. Гипофиксация индикатора при этом сопровождалась снижением перфузии мягких тканей на соответствующем уровне. Случаев сочетания пониженного костного кровотока и наличия остеомиелита выявлено не было.

При анализе результатов второй и третьей фаз трехфазной сцинтиграфии получены данные о преобладании случаев сохранения кровотока в стопах на уровне микроциркуляции, что согласуется с данными литературы, свидетельствующими о преобладании длительной компенсации кровоснабжения стоп за счет развития коллатерального кровотока [312]. В частности, в работе Liu

с использованием современных методик бесконтрастной ангиографии показаны сформированные сети коллатерального кровотока у пациентов с СДС [312]. В то же время в работе Forsythe приведены случаи недостаточного развития коллатерального кровотока у пациентов с СДС, а также сделан акцент на артериовенозном шунтировании, которое «обкрадывает» микроциркуляцию. В связи с этим важным является применение лучевых методов оценки перфузии, в частности трехфазной сцинтиграфии, наряду с методиками оценки сосудистой архитектоники.

Анализ результатов динамической магнитно-резонансной ангиографии включал несколько этапов. На первом этапе по аналогии с радионуклидной ангиографией исследовалась скорость поступления контрастного препарата в артерии стоп.

В целом время поступления индикатора согласовывалось с имеющимися единичными литературными данными. При этом выявлено наличие статистически значимых отличий между показателями при ишемической и нейропатической формах изучаемого синдрома ($p=0,010$). Скорость поступления индикатора при смешанной и нейропатической формах значимо не отличалась ($p=0,123$), однако имелась тенденция приближения к статистически значимой разнице при сопоставлении результатов исследования ишемической и смешанной форм СДС ($p=0,104$). Замедление кровотока при ишемической форме СДС по данным литературы обусловлено уменьшением объема артериального притока, а также нарушением нервной регуляции [76].

При оценке зависимости результатов МРА от наличия и локализации септического процесса получены данные о достаточно близких, статистически не отличающихся ($p>0,05$) значениях скорости поступления РФП как при асептическом течении заболевания, так и при гнойном поражении мягких тканей и костей. Данная картина соответствовала результатам радионуклидной ангиографии.

По аналогии с ранее проведенным анализом из подгруппы с асептическим течением процесса были выделены пациенты со стопой Шарко (не осложненной остеомиелитом).

В данном случае при сравнении показателей не выявлены статистически значимые отличия между ними при септическом течении процесса и стопе Шарко ($p=0,425$). В то же время имелась тенденция к статистически значимой разнице в показателях скорости кровотока при септическом процессе и стопе Шарко соответственно с асептическим неосложненным процессом. В данном случае близкие значения скорости кровотока при гнойном течении процесса и стопе Шарко можно объяснить характерным для нейропатии нарушением иннервации сосудов, приводящем к усилению и ускорению кровотока, что согласуется как с теоретическими данными, так и с результатами лучевых исследований [70, 169, 171, 250].

Таким образом, как и в случае с радионуклидной ангиографией, выявлено, что близкие показатели скорости магистрального кровотока у пациентов с двумя данными осложнениями препятствуют проведению дифференциальной диагностики гнойных и асептических процессов.

При сравнении скорости поступления индикатора в артерии стоп в зависимости от ангиосомной локализации не зафиксирована статистически значимая разница между изучаемыми показателями ($p>0,05$), что свидетельствует о необходимости единого подхода к оценке результатов исследования независимо от локализации патологического процесса.

На втором этапе изучения показателей МР-ангиографии выполнен анализ сосудистой архитектоники стоп. Получены данные о наличии случаев с сохраненной сосудистой архитектоникой ($n=19$, 34,5 %), с локальными стенозами отдельных артерий ($n=14$, 25,5 %), диффузными стенозами артерий ($n=7$, 12,7 %) и полным отсутствием визуализации отдельных артерий ($n=12$, 27,3 %). При ишемической форме СДС у всех пациентов ($n=5$, 100 %) отсутствовала визуализация отдельных сосудов в различных сочетаниях с их локальными и диффузными сужениями. У пациентов со смешанной формой СДС практически в

равной степени были представлены случаи с наличием локальных стенозов (n=9, 31,1 %) и отсутствием визуализации отдельных сосудов (n=9, 30,0 %). Реже (n=5, 17,2 %) встречались пациенты с сочетанием локальных и диффузных стенозов артерий стоп. При нейропатической форме преобладали пациенты без изменений сосудистой архитектоники стоп (n=13, 61,9 %), а измененная архитектура артериального русла была представлена в основном локальными стенозами артерий (n=5, 23,8 %). Встречались единичные случаи диффузного сужения артерий (n=2, 9,5 %) и отсутствия их визуализации (n=1, 4,8 %).

МР-ангиография позволила провести также изучение артериальной архитектоники стоп в зависимости от ангиосомной локализации. Выявлено, что наиболее часто измененные сосуды визуализируются в пределах 2-й (50,9 %), 3-й (34,5 %) и 4-й (41,8 %) ангиосом. Поражения 1, 5 и 6-й ангиосом носили единичный характер. В состоящей из нескольких крупных сосудов ангиосоме 4 визуализировалось преимущественное поражение дуговой артерии стопы (40,0 %), тыльная артерия стопы (12,4 %) и латеральная артерия предплюсны поражались значительно реже (6,2 %).

Таким образом, МР-ангиография потенциально пригодна для предоперационной оценки сосудистого русла, о чем ранее сообщалось лишь в отдельных научных публикациях.

Третий этап оценки данных МР-ангиографии включал в себя изучение характера распределения контраста в стопах, что отражает состояние их микроциркуляторного русла. Наиболее распространенными были случаи с локальным повышением накопления контрастного агента (n=45, 81,8 %), которые встречались преимущественно при смешанной (n=25, 55,6 %) и нейропатической (n=17, 37,8 %) формах СДС. Большинство случаев повышенного накопления контрастного агента было обнаружено у пациентов с остеомиелитом (n=26, 57,8 %) и гнойным поражением мягких тканей (n=10, 22,2 %). Данные участки обусловлены повышенной сосудистой проницаемостью и упомянуты в результатах исследований ряда зарубежных авторов. Одно из первых упоминаний о связи очагов аккумуляции контраста и предполагаемых воспалительных

изменений содержит экспериментальная работа Zhang H.L. [288]. Позднее в работе Reiser M.F. напрямую указывается на связь данного симптома и воспалительных процессов в стопах при СДС [273].

Однако данный симптом в значительной степени был характерен также для стопы Шарко (88,9 %). Таким образом, выявленное наличие статистически значимой связи признака сразу с двумя осложнениями СДС делает его высокочувствительным в случае использования с целью диагностики остеомиелита (94,7 %), однако крайне низкоспецифичным (47,1 %).

Достаточное, равномерное накопление препарата было диагностировано в 9 (16,4 %) случаях. Единственный случай (1,8 %), вызывающий наибольший интерес, был представлен полным отсутствием визуализации накопления индикатора у пациента со смешанной формой СДС, осложненного гангреной I пальца. На МР-изображениях в течение всего исследования отсутствовала визуализация как сосудистой сети, так и микроциркуляторного русла.

В заключение были проанализированы случаи ранней визуализации венозного русла, отражающие по данным литературы наличие артериовенозного шунтирования [63, 80, 98]. Этот симптом встречался у 18 из 55 исследуемых пациентов (32,7 %). Артериовенозное шунтирование является типичным признаком автономной нейропатии, приводящей к аутосимпатэктомии. В данном случае избыточно поступающая артериальная кровь, минуя капиллярную сеть, через артериовенозные шунты попадает в венозное русло, «обкрадывая» капиллярный кровоток [179]. Ценность учета указанного симптома заключается в несоответствии визуальной картины стоп (гиперемия, гипертермия, отек) и реального снижения капиллярного кровотока.

При оценке частоты встречаемости ранней визуализации венозного русла при различных осложнениях СДС выявлено, что при гнойных процессах данный симптом встречался в 23,7 % случаев, а при стопе Шарко – в 100, 0 %.

Расчет коэффициента ассоциации показал статистически значимую связь между ранней визуализацией венозного русла и наличием стопы Шарко ($p < 0,001$), а также отсутствие взаимосвязи с гнойными осложнениями ($p = 0,125$). В итоге

установлено, что ранняя визуализация венозного русла может с чувствительностью 100 % и специфичностью 80,43 % использоваться в качестве критерия диагностики острой диабетической остеоартропатии, в том числе с целью дифференциальной диагностики нейропатических и гнойных осложнений.

Оценка возможности применения лучевых методов исследования для диагностики непосредственно гнойных осложнений СДС являлась следующей целью данного исследования.

Вначале были проанализированы диагностические показатели рутинной, однако наиболее доступной сцинтиграфической методики – трехфазной сцинтиграфии костей и мягких тканей.

Несмотря на полученные на первом этапе работы данные об отдельных случаях протекания гнойного воспалительного процесса на фоне сниженного кровотока и гипоперфузии мягких тканей, в качестве критерия наличия патологического процесса использовалась следующая классическая триада: повышенное и ускоренное поступление препарата в сосудистую фазу исследования в сочетании с гиперфиксацией РФП в мягких тканях и костях зоны интереса [206]. В нашем исследовании специфичность метода составила 47,54 % при чувствительности 95,65 %. Данные показатели в целом согласуются с результатами литературных источников [124, 142, 309].

Среди ЛП результатов (n=32) большинство (n=21) наблюдались у пациентов со стопой Шарко, встречавшейся преимущественно при нейропатической форме СДС. Остальные (n=11) ЛП результаты были у пациентов с выраженными дегенеративно-дистрофическими процессами, осложненными вторичным воспалением.

Особый интерес вызвали 2 ЛО результата, которые были получены у 1 пациента с ишемической формой СДС вследствие отсутствия характерной триады воспаления на фоне редуцированного кровотока и у 1 пациента с нейропатической формой СДС из-за неотчетливого повышения накопления индикатора в мягкотканую фазу исследования.

В итоге наиболее чувствительной методика оказалась при смешанной (100 %) и нейропатической (90,00%) формах СДС, а максимальная специфичность (100 %) получена при ишемической форме.

Таким образом, патогенетическое звено развития СДС, обуславливающее снижение кровотока, приводит к снижению чувствительности методики, а нейропатические изменения значительно снижают ее специфичность, что необходимо учитывать при исследовании данного контингента больных.

Методы радионуклидной диагностики позволяют количественно оценивать разницу в интенсивности накопления индикатора в зонах интереса и интактных (симметричных) участках. При анализе интенсивности фиксации РФП в мягкотканую фазу исследования пациентов с различными формами СДС и гнойными осложнениями данного синдрома выявлено статистически значимое ($p=0,009$) отличие изучаемых показателей при смешанной и нейропатической (наиболее интенсивное накопление) формах. При этом, несмотря на низкие медианные значения фиксации индикатора, достоверной разницы в его накоплении при ишемической форме по сравнению с нейропатической и смешанной получено не было ($p>0,05$). В костную фазу исследования сохранялась выявленная тенденция к наиболее низкому медианному накоплению препарата при ишемической форме СДС. Сравнение показателей не выявило отличий в накоплении препарата при различных формах СДС ($p>0,05$).

Далее был выполнен анализ фиксации индикатора у пациентов с асептическим течением процесса, гнойным поражением мягких тканей и костей. Оценка полученных данных выявила статистически значимые отличия в накоплении индикатора в мягких тканях при остеомиелите по сравнению с асептическим течением заболевания ($p=0,001$) и наличием гнойного поражения мягких тканей ($p<0,001$). Этот феномен может быть проявлением раннего наступления костной фазы исследования, характерным для остеомиелита, и суммационным эффектом при проведении расчетов в планарном режиме. Обращает на себя внимание то, что не было получено статистически значимой

разницы при асептическом течении процесса и гнойном процессе в мягких тканях ($p=0,430$).

Значения интенсивности накопления РФП в костную фазу исследования существенно отличались при асептическом течении процесса, изолированном поражении мягких тканей и остеомиелите ($p<0,05$).

По аналогии с ранее выполненным анализом сосудистых исследований из подгруппы с асептическим течением заболевания были выделены пациенты со стопой Шарко. При этом отсутствовали статистически значимые отличия между изучаемыми показателями при септическом течении процесса и стопе Шарко как в мягкотканую ($p=0,354$), так и в костную ($p=0,609$) фазу исследования, что раскрывает причину многочисленных ЛП результатов диагностики.

С целью поиска количественной границы между септическим и асептическим течением заболевания в костных структурах при расчете с помощью ROC-анализа получен показатель более 2,02 при чувствительности метода 84,8 % и специфичности 70,5 %. Данный показатель позволяет повысить специфичность метода диагностики остеомиелита, при этом снижая его чувствительность.

Таким образом, в случае необходимости индикации патологического процесса без уточнения его причины целесообразнее использовать вышеупомянутую триаду, обладающую большей чувствительностью. Для диагностики именно остеомиелита может быть рекомендовано проведение количественного анализа данных, что подтверждают работы отдельных авторов. В частности, исследование Nasser S. Ballani показало наличие остеомиелита у пациентов с разницей счета между зоной интереса и симметричным участком более 2 [307]. Также автор акцентировал внимание на ценности использования количественных данных при наличии фоновых причин, влияющих на костный метаболизм, таких как эндопротезы и хронический остеомиелит.

На следующем этапе исследовались возможности потенциально наиболее специфичной методики – сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами – в диагностике остеомиелита у пациентов с СДС. При этом получены данные о чувствительности

метода 89,47 % при его специфичности 65,69 %. Низкая специфичность радионуклидного исследования была обусловлена преимущественно его невысокой анатомической разрешающей способностью, что подтверждается большинством авторов [247, 269].

При анализе диагностических показателей сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в зависимости от формы СДС выявлено, что методика высокочувствительна при всех формах СДС, а максимальная специфичность (80,00 %) получена при нейропатической форме.

По данным оценки интенсивности фиксации индикатора при различных формах СДС не установлено статистически значимых отличий между изучаемыми показателями ($p > 0,05$).

У пациентов с асептическим течением процесса, гнойным поражением мягких тканей и костей в результате анализа обнаружены статистически значимые отличия в накоплении индикатора при остеомиелите по сравнению с асептическим течением заболевания ($p < 0,001$) и наличием гнойного поражения мягких тканей ($p < 0,001$). Обращала на себя внимание и полученная достоверная разница в накоплении индикатора при асептическом течении процесса и гнойном процессе в мягких тканях ($p = 0,001$).

Полученные данные позволяют сделать вывод о потенциально высокой способности сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в дифференциальной диагностике различных вариантов течения СДС, а также об отсутствии существенного влияния нейропатических изменений на результаты диагностики. Об этом свидетельствовала и статистически значимая разница между интенсивностью фиксации индикатора при септическом течении процесса и стопе Шарко ($p = 0,015$).

В то же время единичные ЛП результаты, полученные при острой диабетической остеоартропатии, согласуются с данными литературы о способности меченых лейкоцитов аккумулироваться в участках асептически протекающих процессов при стопе Шарко из-за повышенной гемопоэтической активности костного мозга [246].

На следующем этапе был выполнен поиск границы между асептическим и септическим течением заболевания без учета его локализации. В итоге в качестве критерия диагностики получена разница в накоплении индикатора в зоне интереса по сравнению с симметричным / интактным участком, составляющая более 1,12, при чувствительности метода 94,6 % и специфичности 79,3 %. В случае выявления именно остеомиелита получено значение более 1,53 при падении показателя чувствительности метода (73,7 %).

Таким образом, можно говорить о возможности сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами успешно выявлять наличие гнойных воспалительных процессов. При этом имеются существенные сложности в дифференциации поражения мягкотканых и костных структур, что создает предпосылки для поиска вариантов получения гибридных диагностических изображений.

На следующем этапе исследования оценивалась способность МРТ в выявлении остеомиелита у больных с СДС. С этой целью проанализированы диагностические показатели наиболее часто встречающихся у данной категории пациентов МР-симптомов.

Так как ведущим механизмом возникновения остеомиелита у больных с СД является контактный путь распространения, в оценку были включены не только симптомы непосредственного поражения костных структур, но и мягкотканые изменения.

Диффузный отек мягких тканей, выявленный в 43,8 % исследований, характеризовался 30,30 % чувствительностью и 41,94 % специфичностью в выявлении остеомиелита, демонстрируя низкие диагностические показатели вне зависимости от формы СДС. Причиной ЛП результатов у части пациентов (44,4 %) стала стопа Шарко, в остальных случаях (55,6 %) выявлено гнойное поражение мягких тканей без вовлечения костных структур. Вследствие низких диагностических показателей не рекомендуется применение данного симптома в диагностике остеомиелита [296].

В связи с тем что по данным литературных источников имеются существенные трудности в дифференциальной диагностике гнойных поражений

стоп и стопы Шарко посредством МРТ из-за схожести визуализируемых симптомов, произведен расчет диагностических возможностей изучаемых симптомов применительно к выявлению диабетической остеоартропатии.

При использовании симптома диффузного отека мягких тканей в диагностике стопы Шарко получены показатели 100 % чувствительности, что, несмотря на невысокую специфичность (64,29 %), делает данный симптом важным звеном в диагностике наличия остеоартропатии. Это подтверждается рядом научных исследований [208, 296].

Ограниченный отек мягких тканей визуализировался в 45,5 % наблюдений. Получены достаточно высокие показатели специфичности метода (80,65 %) при умеренной его чувствительности (69,70 %). Снижение специфичности было вызвано ЛП результатами у пациентов с гнойным поражением мягких тканей без вовлечения костных структур, случаев стопы Шарко выявлено не было.

Анализ результатов в зависимости от формы СДС показал, что ЛП результаты более характерны для нейропатической (13,64 %), а ЛО – для ишемической (33,33 %) формы СДС.

При использовании симптома ограниченного отека мягких тканей для выявления стопы Шарко ЛП результаты отсутствовали, что делает данный синдром неприемлемым для диагностики.

Достаточно часто встречающимся симптомом у пациентов с подозрением на остеомиелит была дезорганизация мягких тканей (40,6 %). При расчете диагностической эффективности этого симптома в выявлении остеомиелита получены достаточно низкие значения всех изучаемых показателей. Чувствительность составила 45,45 %, специфичность – 64,52 %. ЛП случаи преобладали в процентном отношении при нейропатической форме СДС (22,73 %), ЛО – при смешанной (30,77 %).

Применение данного симптома с целью выявления стопы Шарко свидетельствовало о высокой его чувствительности (87,50 %) при умеренной специфичности (66,07 %), что в целом отражает патогенез нейропатических изменений [70, 169, 171, 250].

Поверхностный язвенный дефект был выявлен в 34,4 % случаев. При этом только 31,8 % из них были расценены как ИП. Среди 15 ЛП результатов 1 (6,7 %) выявлен у пациента со стопой Шарко, остальные (93,3 %) были вызваны изолированным поражением мягкотканых структур. Анализ диагностической эффективности изучаемого симптома при различных формах СДС показал крайне низкие результаты вне зависимости от его течения.

Поверхностный язвенный дефект не был патогномоничен и для выявления стопы Шарко, что отразилось в единственном (1,6 %) ИП случае.

На следующем этапе исследования были совместно оценены такие симптомы, как глубокий язвенный дефект и свищ, распространяющиеся до кости, которые, несмотря на несколько разную природу и лучевую картину, схожи по своим последствиям.

Данные симптомы выявлены в 39,1 % случаев, все из которых были ИП. В 12,5 % получены ЛО результаты, которые в большинстве случаев (87,5 %) отмечались у пациентов с обострением ранее перенесенного остеомиелита. Отсутствие ЛП результатов привело к максимальной (100 %) чувствительности метода при умеренной его специфичности (75,76 %). ЛО результаты встречались преимущественно при ишемической (33,3 %) и смешанной (15,4 %) формах СДС. О важности выявления на МР-томограммах глубоких язвенных дефектов и свищей свидетельствуют публикации ряда авторов, описывающих данные признаки как важные симптомы диагностики остеомиелита [208, 296].

При попытке использования описанных симптомов в выявлении стопы Шарко не было получено ИП результатов, что полностью исключает данный комплекс из алгоритма диагностики этого осложнения.

В ряде научных исследований встречаются сообщения об использовании различных моделей отека костного мозга для дифференциальной диагностики асептического и септического поражения костей у пациентов с СДС, что нашло отражение в данном исследовании [296].

Субхондральный отек костного мозга встречался в 21,9 % исследований, 14,3 % из них были ИП, а большинство (85,7 %) – ЛП результатами, 58,3 %

которых были вызваны стопой Шарко. Таким образом, полученная чувствительность симптома 6,06 % не позволяет рекомендовать его для диагностики остеомиелита. Причем данная картина существенно не зависела от формы СДС.

В то же время изучаемый симптом показал достаточно высокие диагностические возможности в выявлении стопы Шарко (87,50 % чувствительность и специфичность), что в целом согласуется с данными литературы [144, 208, 231, 296].

Диффузный отек костного мозга был выявлен у 56,3 % пациентов, при этом 86,1 % составили ИП результаты. Диагностические показатели симптома в выявлении остеомиелита были достаточно высоки – чувствительность 93,94 % при несколько меньшей (83,87 %) специфичности. Диагностическая эффективность диффузного отека костного мозга оказалась максимальной при ишемической и смешанной формах СДС.

Применение симптома диффузного отека костного мозга в диагностике стопы Шарко было неэффективно из-за практически отсутствующих ИП результатов (1,6 %).

Таким образом, оценка на МР-томограммах различных моделей костного мозга является одним из важных этапов диагностики остеомиелита.

Непосредственное поражение костных структур было широко представлено костной деструкцией, выявленной у 57,8 % пациентов, у большинства из которых (81,1 %) определялись ИП результаты. Все ЛП результаты были вызваны стопой Шарко. Получены данные о 90,91 % чувствительности и 77,42 % специфичности изучаемого симптома. ЛП результаты были характерны преимущественно для нейропатической формы СДС (22,7 %), при которой диагностические показатели метода оказались минимальны.

При использовании изучаемого синдрома костной деструкции в диагностике стопы Шарко получены данные об относительно высокой чувствительности симптома (87,50 %) при крайне низкой его специфичности (46,43 %).

В итоге можно заключить, что костная деструкция, определяемая на МР-томограммах, является важным фактом индикации патологического процесса, обладая при этом недостаточной для дифференциальной диагностики гнойных и асептических процессов эффективностью.

Костные эрозии и кисты, встречавшиеся в 21,9 % и 45,3 % случаев соответственно, не являются патогномоничными для остеомиелита, что отразилось в низких показателях их диагностической эффективности, представленных в данном исследовании.

На основании отсутствия у вышеописанных симптомов одновременно высокой специфичности и чувствительности, а также исходя из того, что остеомиелит у больных с СДС развивается преимущественно на фоне предшествующего поражения мягких тканей, был предложен и изучен симптомокомплекс, включающий наличие наиболее специфичных и патогенетически оправданных симптомов – глубокой язвы/свища, деструкции кости и диффузного отека костного мозга.

Данный симптомокомплекс присутствовал у 42,2 % пациентов, у которых ИП результаты составили 100 %. ЛО (9,4 %) результаты выявлены у пациентов с обострением хронического остеомиелита, не вызвавшим на момент исследования образование свищевых ходов. ЛО результаты были характерны практически в равной степени для смешанной (10,3 %) и нейропатической (9,1 %) форм и не встречались у пациентов с ишемической формой синдрома.

Отсутствие ЛП результатов привело к максимальным показателям специфичности метода (100 %), при сохранении приемлемой (81,82 %) чувствительности.

Таким образом, предложенный симптомокомплекс может использоваться с целью проведения высокоспецифичной диагностики остеомиелита методом магнитно-резонансной томографии. При этом чувствительность симптомокомплекса 81,82 % свидетельствует о сохраняющейся важности учета всех имеющихся симптомов.

В заключение исследования в качестве метода диагностики остеомиелита у пациентов с СДС было предложено использовать программно совмещенную ОФЭКТ/МРТ, сочетающую высокую анатомическую разрешающую способность МРТ и высокую специфичность сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами.

В качестве диагностического критерия наличия остеомиелита использовалось накопление меченых лейкоцитов в костной ткани. Этот симптом выявлен в 51,00 % исследований, в большинстве из которых (92,3 %) результаты были ИП. Единственный ЛО (2,0 %) случай оказался обусловлен сложностями совмещения малых анатомических объектов. Все ЛП результаты (3,9 %) были вызваны неспецифической аккумуляцией меченых лейкоцитов при острой форме диабетической остеоартропатии. В итоге получены данные о 96,00 % чувствительности и 92,31 % специфичности метода.

С целью исключения ЛП результатов, вызванных неспецифической аккумуляцией индикатора, в качестве дополнительного критерия диагностики было предложено использовать комплекс МР-симптомов, включающий наличие глубокой язвы/свища, деструкции кости и диффузного отека костного мозга, показавший высокие диагностические результаты при оценке возможностей МР-томографии. В итоге получено существенное повышение специфичности метода (100 %), однако значительно снизилась его чувствительность за счет суммирования причин возникновения ЛО результатов при двух диагностических модальностях.

Таким образом, наиболее эффективным оказался способ диагностики остеомиелита, заключающийся в использовании качественных результатов сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в сочетании с анатомической визуализацией объектов на МР-томограммах.

О преимуществе гибридных методик свидетельствуют многочисленные публикации. В частности, в работе Ingui [207] сделан вывод, что гибридная визуализация влияет на клинические решения и в конечном счете на способы лечения заболевания. В исследовании Yeddes сделан акцент на преимуществе

гибридных методов исследования в точной локализации воспалительных изменений [284].

В результате проведенного исследования выполнен анализ диагностических возможностей рутинных и современных методов выявления остеомиелита у пациентов с СДС, наиболее эффективной из которых оказалась программно совмещенная ОФЭКТ/МРТ, что подтверждается ее точностью, составляющей 94,12 %. Развитие гибридных медицинских технологий является одним из приоритетных направлений совершенствования лучевой диагностики, а их преимущество в диагностике различных патологических процессов, широко обсуждающееся в научных публикациях [140, 197], подтверждено и в настоящей работе.

Заключение

В представленном исследовании впервые разработана и аргументирована новая методология лучевой диагностики для повышения эффективности выявления остеомиелита у пациентов с осложненным течением СДС.

На основании анализа результатов лучевых методов исследований дана комплексная оценка состояния кровотока у пациентов с различными формами осложненного течения СДС, включая использование ангиосомной теории. Показано, что остеомиелит у пациентов с СДС протекает в большинстве случаев на фоне сохраненной мягкотканой и костной перфузии в сочетании с усилением и ускорением магистрального кровотока, наличием отдельных локальных, диффузных или полных стенозов артерий и повышенной сосудистой проницаемости. В качестве высокоинформативной методики изучения кровотока у данной группы пациентов научно аргументировано использование динамической контрастной МР-ангиографии. В качестве признака осложненного течения СДС по данным динамической контрастной МР-ангиографии и трехфазной сцинтиграфии предложено использование повышения скорости поступления индикатора в сочетании с его последующим интенсивным накоплением в мягких тканях и костях.

Показано, что лучевая семиотика остеомиелита у пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы представлена преимущественно неспецифическими симптомами в виде отека и дезорганизации мягких тканей, наличия язвенных дефектов и свищей, деструкции кости, повышения костного метаболизма и отека костного мозга. В качестве специфичного метода диагностики остеомиелита предложено использование симптомокомплекса, включающего визуализацию глубокой язвы/свища, деструкции кости и диффузного отека костного мозга по данным нативной МРТ. Наиболее важными признаками диабетической остеоартропатии, по данным исследования, являются ранняя визуализация венозного русла и субхондральный отек костного мозга, визуализируемые при мультипараметрической МРТ.

Впервые аргументировано и внедрено использование программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ в качестве наиболее эффективной методики диагностики остеомиелита у данной группы пациентов и предложены критерии диагностики остеомиелита.

Внедрение в клиническую практику результатов проведенного исследования будет способствовать снижению числа ампутаций, что снизит социально-экономическую нагрузку на общество и повысит качество жизни пациентов с СДС.

Выводы

1. Остеомиелит у пациентов с СДС по данным комплексного лучевого исследования протекает в большинстве случаев на фоне сохраненной мягкотканой и костной перфузии в сочетании с усилением и ускорением магистрального кровотока, наличием отдельных локальных, диффузных или полных стенозов артерий и повышенной сосудистой проницаемости вне зависимости от ангиосомной локализации процесса.

2. Динамическая контрастная МР-ангиография является высокоинформативной методикой изучения кровотока у пациентов с СДС, отражая основные патофизиологические процессы в виде изменения скорости кровотока, нарушения сосудистой архитектоники, повышения сосудистой проницаемости.

3. Основными неспецифическими критериями осложненного течения СДС по данным динамической контрастной МР-ангиографии и трехфазной сцинтиграфии являются высокая скорость поступления индикатора и его последующее интенсивное накопление в мягких тканях и костях.

4. Лучевая семиотика остеомиелита у пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы представлена преимущественно неспецифическими симптомами в виде отека и дезорганизации мягких тканей, наличия язвенных дефектов и свищей, деструкции кости, повышения костного метаболизма и отека костного мозга. При этом наименьшую специфичность указанные симптомы имеют в случае наличия диабетической нейропатии.

5. Наиболее специфичным (100 %) методом выявления остеомиелита у пациентов с осложненным течением различных форм СДС при относительно высокой чувствительности (81,82 %) является использование симптомокомплекса, включающего визуализацию глубокой язвы/свища, деструкции кости и диффузного отека костного мозга по данным нативной МРТ.

6. Характерными признаками диабетической остеоартропатии по данным мультипараметрической МРТ являются ранняя визуализация венозного русла как

результат артериовенозного шунтирования (чувствительность 100 %, специфичность 80,43 %) и субхондральный отек костного мозга (чувствительность 87,50 %, специфичность 87,50 %).

7. Гибридная ОФЭКТ/МРТ с использованием в качестве диагностического критерия факта накопления меченых лейкоцитов в костной ткани является наиболее эффективной методикой диагностики остеомиелита у пациентов с осложненным течением различных форм СДС (чувствительность 96,00 %, специфичность 92,31 %).

Практические рекомендации

1. Для комплексной оценки состояния сосудистого русла, мягкотканых и костных структур стоп, в том числе в отдельных ангиосомах, у пациентов с осложненным течением СДС целесообразно использовать мультипараметрическую МРТ, включающую динамическую контрастную МР-ангиографию.

2. При проведении дифференциальной диагностики диабетической остеоартропатии и остеомиелита стоп с использованием мультипараметрической МРТ следует учитывать, что наиболее специфичным признаком остеомиелита является сочетание наличия глубокой язвы/свища, деструкции кости и диффузного отека костного мозга. Высокоспецифичными признаками диабетической остеоартропатии являются ранняя визуализация венозного русла как результат артериовенозного шунтирования и субхондральный отек костного мозга.

3. Для диагностики остеомиелита у пациентов с осложненным течением различных форм СДС рекомендуется гибридная ОФЭКТ/МРТ как наиболее точная методика. В качестве критерия остеомиелита при этом следует использовать факт накопления меченых лейкоцитов в костной ткани.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективность дальнейшей разработки темы состоит в исследованиях, направленных на разработку и внедрение современных лучевых модальностей для диагностики осложненного течения синдрома диабетической стопы по мере совершенствования диагностической аппаратуры. Заслуживает внимания изучение возможностей бесконтрастной МР-ангиографии в оценке сосудистых изменений у пациентов с СДС. Потенциально эффективным может являться использование диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений с целью индикации наличия и распространенности патологического процесса.

Кроме того, вызывает интерес синтез новых отечественных радиофармацевтических препаратов, тропных к гнойным воспалительным процессам, в частности на основе антимикробных пептидов, что должно в большинстве случаев полностью решить проблему дифференциальной диагностики остеомиелита и остеоартропатии.

Список сокращений и условных обозначений

ГМПАО	– гексаметилпропиламиноксим
ИО	– истинно отрицательный
ИП	– истинно положительный
КТ	– компьютерная томография
КТА	– компьютерно-томографическая ангиография
ЛО	– ложноотрицательный
ЛП	– ложноположительный
МР	– магнитно-резонансный
МРА	– магнитно-резонансная ангиография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОМ	– остеомиелит
ОПУ	– отрицательный предсказательный уровень
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ППУ	– положительный предсказательный уровень
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РА	– рентгеновская ангиография
РФП	– радиофармпрепарат
СД	– сахарный диабет
СДС	– синдром диабетической стопы
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
T1(T2)-ВИ	– T1(T2)-взвешенное изображение
УЗИ	– ультразвуковое исследование
AUC	– area under curve, площадь под кривой
Cor	– корональный
DICOM	– Digital Imaging and Communications in Medicine, цифровые изображения и коммуникации в медицине

FOV	– field of view, поле обзора
FSat	– fat saturation, режим жироподавления
HbA1C	– гликированный гемоглобин
MIP	– maximum intensity projection, проекция максимальной интенсивности
MPR	– multiplanar reconstruction, мультипланарная реконструкция
ROC	– receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника
Sag	– сагиттальный
T1-FLASH	– T1-быстрая экспозиция с малым углом отклонения
T1-SE	– T1-спиновое эхо
TE	– время эхо
TR	– время повторения
¹¹¹ In	– индий 111
¹⁸ F-ФДГ	– ¹⁸ F-фтордезоксиглюкоза
²⁰¹ Tl	– таллий 201
⁶⁷ Ga	– галлий 67
^{99m} Tc	– технеций 99m

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М., 2015. – 112 с.
2. Аметов, А. С. Пошаговая индивидуальная интенсификация инсулинотерапии инсулиновыми аналогами при сахарном диабете 2 типа / А. С. Аметов, Н. А. Черникова // Сахарный диабет. Диагностика, контроль и лечение. – 2012. – № 4. – С. 89–94.
3. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решение / А. С. Аметов. – 2-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1032 с.
4. Ампутации переднего отдела стопы у больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы / А. П. Лябах, О. Э. Михневич, В. М. Пятковский [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 84.
5. Анциферов, М. Б. Синдром диабетической стопы. Диагностика, лечение и профилактика / М. Б. Анциферов, Е. Ю. Комелягина. – М. : МИА, 2013. – 304 с.
6. Атажанов, И. Р. Влияние нарушений микроциркуляции на хирургическую тактику лечения синдрома диабетической стопы : дис. ... канд. мед. наук / И. Р. Атажанов. – Ташкент, 2012. – 106 с.
7. Атлас диабета IDF [Электронный ресурс] / Международная федерация диабета. – Бельгия, 2015. – 7-е изд. – Режим доступа: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
8. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / А. Банержи ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2014. – 287 с.
9. Бархатова, Н. А. Влияние ангиотропной терапии и непрямой реваскуляризации конечностей на течение и прогноз при синдроме диабетической стопы / Н. А. Бархатова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 4-4. – С. 9–12.

10. Ближайшие и отдаленные результаты эндоваскулярного лечения пациентов с синдромом диабетической стопы / О. А. Балацкий, Г. В. Павлиашвили, И. В. Федотов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 6. – С. 76–78.
11. Бреговский, В. Б. Профилактика синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом / В. Б. Бреговский, А. Г. Демина, И. А. Карпова // Справочник поликлинического врача. – 2015. – № 4-5. – С. 30–33.
12. Будько, Ю. В. Лечебно-диагностический алгоритм при ишемической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы / Ю. В. Будько, И. Э. Адзерихо, С. Н. Чур // Хирургия Восточной Европы. – 2013. – № 1. – С. 126–132.
13. Бызов, В. А. Системная воспалительная реакция при осложнениях синдрома диабетической стопы / В. А. Бызов, Е. В. Друзенко, Н. А. Бархатова // Теоретические и практические вопросы науки XXI века : сборник статей Международной научно-практической конференции / ред. А. А. Сукиасян. – М., 2014. – С. 192–194.
14. Влияние реваскуляризации на результаты лечения хронической критической ишемии при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко, Г. А. Сергеев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 71–78.
15. Воротников, А. А. Комплексный подход к лечению больных с синдромом диабетической стопы / А. А. Воротников, Э. Д. Байрамкулов, Р. В. Душин // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 2. – С. 70–72.
16. Гаврилова, Д. Д. Диагностика и результаты лечения сепсиса у больных синдромом диабетической стопы / Д. Д. Гаврилова, М. М. Бочков // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 65.
17. Галстян, Г. Р. Синдром диабетической стопы в практике хирурга амбулаторного звена / Г. Р. Галстян, Л. П. Доронина, Е. Л. Зайцева // Хирургия. – 2013. – № 1. – С. 29–36.

18. Гнойно-некротические поражения при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / В. А. Митиш, Ю. С. Пасхалова, И. А. Ерошкин [и др.] // Хирургия. – 2014. – № 1. – С. 48–53.

19. Гурьева, И. В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. В. Гурьева. – М., 2001. – 29 с.

20. Давиденко, О. П. Комплексная характеристика синдрома диабетической стопы у пришлого населения северных территорий : дис. ... канд. мед. наук / О. П. Давиденко. – Сургут, 2015. – 154 с.

21. Дедов, И. И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование / И. И. Дедов // Сахарный диабет. Эпидемиология и регистр сахарного диабета. – 2005. – № 2. – С. 1–4.

22. Дедов, И. И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом. Методические рекомендации / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, М. А. Максимова. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 88 с.

23. Джумашалиева, А. У. Особенности лечения ран у больных синдромом диабетической стопы / А. У. Джумашалиева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2-2. – С. 161–163.

24. Доброквашин, С. В. Опыт хирургического лечения синдрома диабетической стопы / С. В. Доброквашин, Р. Р. Якупов // Казанский мед. журнал. – 2010. – Т. 91, № 5. – С. 630–633.

25. Ерошкин, С. Н. Эффективность методов реваскуляризации нижних конечностей у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / С. Н. Ерошкин, А. П. Кутько, В. П. Булавкин // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 61–68.

26. Зоркальцев М. А. Сцинтиграфия с лейкоцитами, меченными ^{99m}Tc -наноцисом в диагностике артритов различной этиологии : дис. ... канд. мед. наук / М. А. Зоркальцев. – СПб., 2006. – 138 с.

27. Игнатович, И. Н. Особенности поражения артерий у пациентов с критической ишемией на фоне синдрома диабетической стопы / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко, С. И. Леонович // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – № 2. – С. 15–19.

28. Игнатович, И. Н. Хирургия диабетической стопы : учеб.-метод. пособие / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко. – Минск : БГМУ, 2013. – 58 с.

29. Игнатович, И. Н. Влияние ранней диагностики на результаты реваскуляризации при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / И. Н. Игнатович // Воен. мед. – 2013. – № 4. – С. 41–44.

30. Ишонина, О. Г. Особенности метаболических изменений в крови пациенток с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от возраста и степени компенсации углеводного обмена : дис. ... канд. биол. наук / О. Г. Ишонина. – Ростов н/Д, 2014. – 170 с.

31. Кармазановский, Г. Г. Магнитно-резонансно-томографическая диагностика остеомиелита / Г. Г. Кармазановский, А. Б. Шуракова. – М. : Видар-М, 2011. – 72 с.

32. Килина, О. Ю. Радионуклидная диагностика воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. Ю. Килина. – Томск, 2009. – 34 с.

33. Кисляков, В. А. Оценка компенсации ишемии в сберегающем лечении у пациентов с рецидивами гнойно-некротических поражений при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / В. А. Кисляков // Хирург. – 2014. – № 3. – С. 75–79.

34. Климонтов, В. В. Особенности формирования и ранняя диагностика поражения почек у больных сахарным диабетом 1-го типа : автореф. ... дис. д-ра мед. наук / В. В. Климонтов. – Новосибирск, 2008. – 40 с.

35. Клинико-экономическое обоснование стоимости квоты на лечение пациентов с синдромом диабетической стопы / Г. Р. Галстян, С. В. Сергеева, В. И. Игнатьева [и др.] // Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С. 71–83.

36. Клинические рекомендации : руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе 2015 г. по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете: достижение доказательного консенсуса (сокращенная русскоязычная версия) / под общ. ред. И. В. Гурьевой // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. – 2016. – № 3. – С. 59–70.

37. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы / Г. Р. Галстян, А. Ю. Токмакова, Д. Н. Егорова [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. – 2015. – № 3. – С. 63–83.

38. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы: проект / И. И. Дедов, А. Ю. Токмакова, Д. Н. Егорова [и др.]. – М. : Российская ассоциация эндокринологов ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, 2014. – 17 с.

39. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы / И. И. Дедов, А. Ю. Токмакова, Д. Н. Егорова [и др.]. – М.: Клинические рекомендации, 2015. – 17 с.

40. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. С. Аметов [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 4. – С. 6–17.

41. Корейба, К. А. Алгоритм методов лучевой диагностики у больных с синдромом диабетической стопы / К. А. Корейба, А. Р. Минабутдинов // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 91, № 6. – С. 34–36.

42. Курникова, И. А. Оптимизация системного подхода в реабилитации больных с сахарным диабетом с высокой коморбидностью : автореф. ... дис. д-ра мед. наук / И. А. Курникова. – Ульяновск, 2010. – 48 с.

43. Лебедев, Т. Ю. Актуальные вопросы клиники и диагностики внутренних болезней / Т. Ю. Лебедев. – Белгород, 2012. – 106 с.

44. Лукин, П. С. Оптимизация лечения пациентов с синдромом диабетической стопы: дис. ... канд. мед. наук / П. С. Лукин. – Пермь, 2018. – 140 с.
45. Луценко, В. А. Поясничная симпатэктомия в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Луценко. – Кемерово, 2007. – 23 с.
46. Магнитно-резонансная томография в диагностике синдрома диабетической стопы / В. И. Нефедов, И. П. Чумбуридзе, М. Ю. Штильман [и др.] // Хирург. – 2015. – № 1. – С. 88–90.
47. Мельситов, В. А. Оптимизация оказания хирургической помощи больным с синдромом диабетической стопы : дис. ... канд. мед. наук / В. А. Мельситов. – Саратов, 2014. – 197 с.
48. Михайловская, О.Г. Психопатологические синдромы при сахарном диабете и их диагностическое значение / О. Г. Михайловская // Качественная клиническая практика. – 2004. – № 2. – С. 23–25.
49. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. – В 2 т. – Томск : STT, 2010. – Т. 2. – 418 с.
50. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. Часть 1. Периферические артерии. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. – 176 с.
51. Нефёд, В. Л. Диагностическое и прогностическое значение нарушений цитокинового статуса в развитии ангиопатий при сахарном диабете второго типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Л. Нефёд. – Саратов, 2008. – 24 с.
52. Оптимизация лечения гнойных ран у больных с синдромом диабетической стопы / М. Б. Горобейко, Б. С. Суковатых, Т. А. Панкрушева [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 3. – С. 28–32.
53. Осина, С. Н. Синдром диабетической стопы / С. Н. Осина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 793.
54. Павлиашвили, Г. В. Хирургическое лечение больных с синдромом диабетической стопы: роль баллонной ангиопластики и стентирования артерий

нижних конечностей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. В. Павлиашвили. – Саратов, 2011. – 25 с.

55. Павлов, Ю. И. Совершенствование методов диспансеризации, профилактики и хирургического лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю. И. Павлов. – Челябинск, 2005. – 48 с.

56. Пасхалова, Ю. С. Стратегия хирургического лечения нейроишемической формы синдрома диабетической стопы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. С. Пасхалова. – М., 2011. – 22 с.

57. Первые результаты эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы / О. А. Шумков, М. С. Любарский, М. А. Смагин [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 3. – С. 43–47.

58. Плеханов, А. Н. Синдром диабетической стопы: современные подходы к диагностике / А. Н. Плеханов, П. С. Маркевич // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 5. – С. 29–33.

59. Привольнев, В. В. Диагностика остеомиелита при синдроме диабетической стопы / В. В. Привольнев // Клинический микробиол. антимикроб. химиотер. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 40–45.

60. Результаты реализации программы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Ю. И. Сунцов [и др.] // Сахарный диабет. – 2013. – № 2. – С. 1–48.

61. Рощин, Д. О. Потери от сахарного диабета и пути решения проблемы их оценки : дис. ... канд. мед. наук / Д. О. Рощин. – М., 2015. – 161 с.

62. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М., 2011. – 477 с.

63. Скрипников, А. В. Магнитно-резонансная и рентгеноконтрастная ангиография при облитерирующих поражениях артерий нижних конечностей : дис. ... канд. мед. наук / А. В. Скрипников. – М., 2014. – 118 с.

64. Славин, Л. Е. Современные подходы к местному лечению гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Л. Е. Славин, Б. Д. Годжаев, А. З. Замалеев // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 301–303.

65. Сравнение возможностей трехфазной сцинтиграфии и сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в диагностике остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы / В. Д. Завадовская, М. А. Зоркальцев, О. Ю. Килина // Радиология-практика. – 2012. – №1. – С. 4–12.

66. Сравнительная оценка возможностей сцинтиграфии с ^{199}Tl -хлоридом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ МИБИ в диагностике и дифференциальной диагностике опухолевых и воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата / А. П. Куражов, В. Д. Завадовская, О. Ю. Килина [и др.] // Медицинская визуализация. – 2012. – № 2. – С. 101–114.

67. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технетрилом в индикации и дифференцировании воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата / В. Д. Завадовская, А. П. Куражов, О. Ю. Килина [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 46–57.

68. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика заболеваний голеностопного сустава и стопы / Г. Е. Труфанов, И. Г. Пчелин, И. С. Пашникова. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2013. – 320 с.

69. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика повреждений голеностопного сустава и стопы / Г. Е. Труфанов, И. Г. Пчелин, И. С. Пашникова. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2013. – 368 с.

70. Удовиченко, О. В. Диабетическая стопа: руководство для врачей / О. В. Удовиченко, Н. М. Грекова. – М. : Практическая медицина, 2010. – 271 с.

71. Ультразвуковая эластометрия как метод неотложной диагностики первых признаков транзиторной ишемии нижних конечностей при синдроме диабетической стопы / Р. И. Фатыхов, И. В. Ключкин, Ю. А. Ключкина [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2016. – Т. 97, № 6. – С. 860–864.

72. Ушакова, В. В. Роль ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей в диагностике диабетической стопы / В. В. Ушакова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 423.

73. Факторы, влияющие на развитие нейроишемических поражений при синдроме диабетической стопы / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко, А. В. Гончарик [и др.] // Медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 69–73.

74. Фатыхов, Р. И. Возможности современных методов лучевой диагностики при обследовании пациента с синдромом диабетической стопы / Р. И. Фатыхов // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 2. – С. 28.

75. Хамнуева, Л. Ю. Осложнения сахарного диабета: патогенез, классификация, клиника, диагностика, лечение, профилактика : учеб. пособие / Л. Ю. Хамнуева, Л. С. Андреева, О. В. Шагун. – Иркутск : Иркутский государственный медицинский университет, 2010. – 41 с.

76. Характеристика микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с осложненным синдромом диабетической стопы / С. Д. Шаповал, И. Л. Савон, Д. А. Смирнова [и др.] // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 54–60.

77. Хирургическая реваскуляризация нижних конечностей у пациентов с ишемической формой синдрома диабетической стопы / И. П. Климчук, В. А. Янушко, Г. А. Попель [и др.] // Здравоохранение. – 2013. – № 2. – С. 22–29.

78. Шапкин, Ю. Г. Результаты лечения больных с синдромом диабетической стопы / Ю. Г. Шапкин, Е. В. Ефимов, А. В. Хорошкевич // Альманах клинической медицины. – 2013. – № 28. – С. 61–64.

79. Шуракова, А. Б. Бесконтрастная магнитно-резонансная ангиография / А. Б. Шуракова, Г. Г. Кармазановский. – М. : Видар-М, 2011. – 64 с.

80. Шуракова, А. Б. Магнитно-резонансная ангиография с контрастным усилением / А. Б. Шуракова, Г. Г. Кармазановский. – М. : Видар-М, 2013. – 64 с.

81. (18)F-FDG PET/CT imaging of critical ischemia in the diabetic foot / F. Marre, L. Sibille, E. Nalda [et al.] // Clin. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 38, N 4. – P. 269–271.

82. [18F]Ciprofloxacin, a new positron emission tomography tracer for noninvasive assessment of the tissue distribution and pharmacokinetics of ciprofloxacin in humans / M. Brunner, O. Langer, G. Dobrozemsky [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, N 10. – P. 3850–3857.

83. Infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infectionsa / B. A. Lipsky, A. R. Berendt, P. B. Cornia [et al.] // *IDSA Guideline for Diabetic Foot Infections.* – 2012. – Vol. 54. – P. 132–173.

84. 25 years of contrast-enhanced MRI: developments, current challenges and future perspectives / J. Lohrke, T. Frenzel, J. Endrikat [et al.] // *Adv. Ther.* – 2016. – N 33. – P. 1–28.

85. ^{99m}Tc labeling white blood cells with a simple technique: clinical application // B. Gutfilen, M.P. Pellini, J. de Roure e Neder [et al.] // *Ann. Nucl. Med.* – 1994. – Vol. 8, N 1. – P. 85–89.

86. ^{99m}Tc -DMSA planar imaging versus dual-detector SPECT for the detection of renal cortical scars in patients with CKD-3 / M. Tripathi, K. K. Agarwal, A. Mukherjee [et al.] // *Nucl Med Comm.* – 2016. – Vol. 37, N 9. – P. 911–916.

87. ^{99m}Tc -nanocolloid scintigraphy for assessing osteomyelitis in diabetic neuropathic feet / D. Remedios, J. Valabhji, R. Oelbaum [et al.] // *Clin. Radiol.* – 1998. – Vol. 53, N 2. – P. 2203–2205.

88. A meta-analysis of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus scintigraphy in the evaluation of suspected osteomyelitis / G. L. Wang, K. Zhao, Z. F. Liu [et al.] // *Nucl. Med. Commun.* – 2011. – Vol. 32, N 12. – P. 1134–1142.

89. A new disposable sterile device (Leukokit) for labelling white blood cells (WBC) with radioisotopes / A. Signore, G. Malviya, E. Lazzeri [et al.] // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* – 2008. – Vol. 35. – P. 142–142.

90. A review of the scientific evidence for biofilms in wounds / S. L. Percival, K. E. Hill, D. W. Williams [et al.] // *Wound. Repair. Regen.* – 2012. – Vol. 20, N 5. – P. 647–657.

91. Added value of SPECT/CT in patients suspected of having bone infection: preliminary results / M. Horger, S. M. Eschmann, C. Pfannenberger [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2007. – Vol. 127, N 3. – P. 211–221.
92. Advanced MR imaging techniques for differentiation of neuropathic arthropathy and osteomyelitis in the diabetic foot / T. Martín Noguerol, A. Luna Alcalá, L. S. Beltrán [et al.] // Radiographics. – 2017. – Vol. 37, N 4. – P. 1161–1180.
93. Advances in the topical treatment of diabetic foot ulcers / N. Papanas, I. Eleftheriadou, N. Tentolouris [et al.] // Curr. Diabetes. Rev. – 2012. – Vol. 8, N 3. – P. 209–218.
94. Ammal, A. W. Role of Interleukin-6 (IL-6) and Indicators of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Foot Ulcers / A. W. Ammal, M. D. Sallam, M. H. Ayman // Australian Journal of Basic and Applied Sciences. – 2012. – Vol. 6, N 6. – P. 430–435.
95. An early diagnostic tool for diabetic neuropathy: conduction velocity distribution / S. Tuncer, N. Dalkilic, H. H. Esen [et al.] // Muscle Nerve. – 2011. – Vol. 43, N 2. – P. 237–244.
96. An integrated care pathway to save the critically ischaemic diabetic foot / K. El Sakka, N. Fassiadis, R. P. Gambhir [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 60, N 6. – P. 667–669.
97. Andreucci, M. Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention / M. Andreucci, R. Solomon, A. Tasanarong // Biomed. Res. Int. – 2014. – N 4. – P. 72–83.
98. Angiographic assessment of atherosclerotic load at the lower extremity in patients with diabetic foot and charcot neuro-arthropathy / M. B. Çildağ, B. M. Ertuğrul, O. F. Köseoğlu // J. Chin. Med. Assoc. – 2017. – Vol. 17. – P. 17–31.
99. Angiosomes: how do they affect my treatment? / L. M. Palena, L. F. Garcia, C. Brigato [et al.] // Tech. Vasc. Interv. Radiol. – 2014. – Vol. 17, N 3. – P. 155–169.
100. Antimicrobial peptide 99mTc-ubiquicidin 29-41 as human infection-imaging agent: clinical trial / M. S. Akhtar, A. Qaisar, J. Irfanullah [et al.] // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 46, N 4. – P. 567–573.

101. Anxiety and depression among adult patients with diabetic foot: prevalence and associated factors / A. Ahmad, M. Abujbara, H. Jaddou [et al.] // *J. Clin. Med. Res.* – 2018 – Vol. 10, N 5. – P. 411–418.

102. Application of white blood cell SPECT/CT to predict remission after a 6 or 12 week course of antibiotic treatment for diabetic footosteomyelitis / J. Vouillarmet, M. Moret, I. Morelec [et al.] // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60, N 12. – P. 2486–2494.

103. Armstrong, D. G. An overview of foot infections in diabetes / D. G. Armstrong // *Diabetes Technol. Ther.* – 2011. – Vol. 13, N 9. – P. 951–957.

104. Armstrong, D. G. Toward a change in syntax in diabetic foot care: prevention equals remission / D. G. Armstrong, J. L. Mills // *J. Am. Pod. Med. Assoc.* – 2013. – Vol. 103, N 2. – P. 161–162.

105. Association of foot ulcer with tibial artery calcification is independent of peripheral occlusive disease in type 2 diabetes / R. J. Guzman, A. Bian, A. Shintani [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 99, N 3. – P. 281–286.

106. Bailey, D. L. Quantitative SPECT/CT: SPECT joins PET as a quantitative imaging modality / D. L. Bailey, K. P. Willowson // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2014. – Vol. 41, Suppl 1. – P. 17–25.

107. Bakker, K. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011 / K. Bakker, J. Apelqvist, N. C. Schaper // *Diab. Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28, N 1. – P. 225–231.

108. Blazeski, A. Besilesomab for imaging inflammation and infection in peripheral bone in adults with suspected osteomyelitis / A. Blazeski, K. M. Kozloff, P. J. Scott // *Reports in Medical Imaging.* – 2010. – N 3. – P. 17–27.

109. Bouziotis P. SPECT/MRI: dreams or reality? / P. Bouziotis, C. Fiorini // *Clin. Transl. Imaging.* – 2014. – N 2. – P. 571–573.

110. Bradbury, A. W. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) trial in perspective / A. W. Bradbury // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 51, N 5. – P. 1–4.

111. Bremerich, J. MR angiography with blood pool contrast agents / J. Bremerich, D. Bilecen, P. Reimer // *Eur. Radiol.* – 2007. – Vol. 17, N 12. – P. 3017–3024.

112. Can sequential 18F-FDG PET/CT replace WBC imaging in the diabetic foot? / D. Familiari, A. W. Glaudemans, V. Vitale [et al.] // J. Nucl. Med. – 2011. – Vol. 52, N 7. – P. 1012–1019.
113. Capriotti, G. Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis / G. Capriotti, M. Chianelli, A. Signore // Nucl. Med. Commun. – 2006. – Vol. 27, N 10. – P. 757–764.
114. Cavanagh, P. R. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing / P. R. Cavanagh, S. A. Bus // Plast. Reconstr. Surg. – 2011. – Vol. 127, Suppl. 1. – P. 248–256.
115. Chapter II: Diagnostic methods / P. Cao, H. H. Eckstein, P. De Rango [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2011. – Vol. 42, N 2. – P. 13–32.
116. Chow, I. Management and prevention of diabetic foot ulcers and infections: a health economic review / I. Chow, E. V. Lemos, T. R. Einarson // Pharmacoeconomics. – 2008. – Vol. 26, N 12. – P. 1019–1035.
117. Clare, Y. L. The association between skin blood flow and edema on epidermal thickness in the diabetic foot / Y. L. Clare, C. Y. Chao, Y. P. Zheng [et al.] // Diabetes Technol. Ther. – 2012. – Vol. 14, N 7. – P. 602–609.
118. Clemens, M. W. Angiosomes and wound care in the diabetic foot / M. W. Clemens, C. E. Attinger // Foot Ankle Clin. – 2010. – Vol. 15, N 3. – P. 439–464.
119. Clinical applications of SPECT/CT: new hybrid nuclear medicine imaging system. – Austria : IAEA, 2008. – 62 p.
120. Clinical Inquiry: What's the best test for underlying osteomyelitis in patients with diabetic foot ulcers? / M. Khodaei, D. Lombardo, L. C. Montgomery [et al.] // J. Fam. Pract. – 2015. – Vol. 64, N 5. – P. 309–310.
121. Colston, J. Bone and joint infection / J. Colston, B. Atkins // Clin. Med. (Lond). – 2018. – Vol. 18, N 2. – P. 150–154.
122. Combined bone scintigraphy and indium-111 leukocyte scans in neuropathic foot disease / D. S. Schauwecker, H. M. Park, R. W. Burt [et al.] // J. Nucl. Med. – 2017. – Vol. 29, N 10. – P. 1651–1655.

123. Combined labeled leukocyte and technetium 99m sulfur colloid bone marrow imaging for diagnosing musculoskeletal infection / C. J. Palestro, C. Love, G. G. Tronco // Radiographics. – 2006. – Vol. 26, N 3. – P. 859–870.

124. Comparative analysis of 99mTc-MDP three-phase bone scan with SPECT/CT and ^{99m}Tc-HMPAO-labeled WBC SPECT/CT in the differential diagnosis of clinically suspicious post-traumatic osteomyelitis / C. Kim, S. J. Lee, J. Y. Kim [et al.] // Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2017. – Vol. 51, N 1. – P. 40–48.

125. Comparison Between ^{99m}Tc-Sulesomab and 18F-FDG PET/CT in a patient with suspected prosthetic joint infection / D. Albano, G. Bosio, B. Paghera [et al.] // Clin. Nucl. Med. – 2016. – Vol. 41, N 6. – P. 298–300.

126. Comparison between Leukoscan (Sulesomab) and Gallium-67 for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot / A. Delcourt, D. Huglo, T. Prangere [et al.] // Diabetes Metab. – 2005. – Vol. 31, N 2. – P. 125–133.

127. Comparison between Tc-99m WBC SPECT/CT and MRI for the diagnosis of biopsy-proven diabetic foot osteomyelitis / J. La Fontaine, K. Bhavan, K. Lam [et al.] // Wounds. – 2016. – Vol. 28, N 8. – P. 271–278.

128. Comparison of ^{99m}Tc- and ¹⁸F-ubiquicidin autoradiography to anti-Staphylococcus aureus immunofluorescence in rat muscle abscesses / D. Salber, J. Gunawan, K. J. Langen // J. Nucl. Med. – 2008. – Vol. 49, N 6. – P. 995–999.

129. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase ^{99m}Tc-Sestamibi parathyroid scintigraphy / W. C. Lavelly, S. Goetze, K. P. Friedman [et al.] // J. Nucl. Med. – 2007. – Vol. 48. – P. 1084–1089.

130. Contrast material travel times in patients undergoing peripheral MR angiography / M. R. Prince, S. G. Chabra, R. Watts [et al.] // Radiology. – 2002. – Vol. 224, N 1. – P. 55–61.

131. Contrast travel times measured on 2D projection MRA in patients with peripheral vascular disease / M. R. Prince, Y. Wang, R. Watts [et al.] // Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. – 2001. – N 2. – P. 47.

132. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography in diabetic patients with infra-genicular peripheral arterial disease: Systematic review / D. A. Healy, E. M. Boyle, M. C. Moloney [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2013. – Vol. 11, N 3. – P. 228–232.

133. Contrast-enhanced MR angiography of the foot: anatomy and clinical application in patients with diabetes / S. Chomel, P. Douek, P. Moulin [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2004. – Vol. 182, N 6. – P. 1435–1442.

134. Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound / M. D. Enderle, S. Coerper, H. P. Schweizer [et al.] // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22, N 2. – P. 294–299.

135. Cost of diabetic foot in France, Spain, Italy, Germany and United Kingdom: A systematic review / H. Tcherro, P. Kangambega, L. Lin [et al.] // *Ann. Endocrinol. (Paris).* – 2018 – Vol. 79, N 2. – P. 67–74.

136. Costs of hospital stay in specialized diabetic foot department in Russia / V. I. Ignatyeva, J. L. Severens, I. C. Ramos [et al.] // *Value Health Reg. Issues.* – 2015. – N 7. – P. 80–86.

137. CT angiography of the lower extremity and coronary arteries using 256-section CT: a preliminary study / D. Xie, J. Na, M. Zhang [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2015. – Vol. 70, N 11. – P. 1281–1288.

138. Current applications and controversies in bone SPECT/CT imaging / E. Stanley, J. O'Shea, H. McKeown // *RAD Magazine.* – 2015. – N 42. – P. 13–15.

139. Cutaneous manifestations of diabetic peripheral neuropathy / S. N. Dogiparthi, K. Muralidhar, K. G. Seshadri [et al.] // *Dermatoendocrinol.* – 2017. – Vol. 90, N 1. – P. 41–48.

140. Dahlbom, M. *Physics of PET and SPECT Imaging* / M. Dahlbom. – CRC Press, 2017. – 503 pp.

141. Das, S. S. 99mTc-labeled antimicrobial peptides for detection of bacterial and candida albicans infections / S. S. Das, D. W. Wareham, K. E. Britton // *J. Nucl. Med.* – 2002. – Vol. 43, N 8. – P. 1125–1127.

142. Davenport, M. S. Utility of delayed whole-body bone scintigraphy after directed three-phase scintigraphy / M. S. Davenport, R. K. Brown, K. A. Frey // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2009. – Vol. 193, N 2. – P. 338–342.

143. Delivering the saline chaser via a spiral flow-generating tube improves arterial enhancement for computed tomography angiography of the lower extremities / T. Masuda, Y. Funama, T. Nakaura [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2015. – Vol. 39, N 6. – P. 962–968.

144. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: a systematic review and meta-analysis comparing MRI, White Blood Cell Scintigraphy, and FDG-PET / C. Lauri, M. Tamminga, A.W.J.M. Glaudemans [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40, N 8. – P. 1111–1120.

145. Development of infection and inflammation targeting compounds / P. Laverman, P. P. Bleeker-Rovers, H. Frans [et al.] // *Current Radiopharmaceuticals.* – 2008. – Vol. 1, N 1. – P. 42–48.

146. Diabetes and peripheral arterial occlusive disease: prospective comparison of contrast-enhanced three-dimensional MR angiography with conventional digital subtraction angiography / K. F. Kreitner, P. Kalden, A. Neufang [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2000. – Vol. 174, N 1. – P. 171–179.

147. Diabetic foot / S. C. Mishra, K. C. Chhatbar, A. Kashikar [et al.] // *BMJ.* – 2017. – Vol. 59. – P. 50–64.

148. Diabetic foot infection: usefulness of SPECT/CT for ^{99m}Tc -HMPAO-labeled leukocyte imaging / L. Filippi, L. Uccioli, L. Giurato [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2009. – Vol. 50, N 7. – P. 1042–1046.

149. Diabetic foot infections with osteomyelitis: efficacy of combined surgical and medical treatment / A. H. Widatalla, S. E. Mahadi, M. A. Shawer [et al.] // *Diabet. Foot Ankle.* – 2012. – Vol. 3. – P. 1–6.

150. Diabetic foot infections: scintigraphic evaluation with ^{99m}Tc -labelled anti-granulocyte antibodies / L. Dominguez-Gadea, L. M. Martin-Curto, H. de la Calle [et al.] // *Nucl. Med. Commun.* – 1993. – Vol. 14, N 3. – P. 212–218.

151. Diabetic foot infections: state-of-the-art / I. Uçkay, K. Gariani, Z. Pataky [et al.] // *Diabetes. Obes. Metab.* – 2014. – Vol. 16, N 4. – P. 305–316.
152. Diabetic foot problems inpatient management of diabetic foot problems. – London (UK) : NICE clinical guideline, 2012. – 138 p.
153. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention / A. Alavi, R. G. Sibbald, D. Mayer [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2014. – Vol. 70, N 1. – P. 1–18.
154. Diabetic foot ulcers: Part II. Management / A. Alavi, R. G. Sibbald, D. Mayer [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2014. – Vol. 70, N 1. – P. 1–24.
155. Diabetic retinopathy in patients with diabetic foot syndrome in South India / T. Karam, Y.S. Kamath, L.G. Rao [et al.] // *Indian J. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 66, N 4. – P. 547–550.
156. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients without signs of soft tissue infection by coupling hybrid ^{67}Ga SPECT/CT with bedside percutaneous bone puncture / E. Aslangul, J. M'bemba, N. Caillat-Vigneron [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36, N 8. – P. 2203–2210.
157. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections / B. A. Lipsky, A. R. Berendt, H. G. Deery // *Clin. Infect. Dis. Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 39, N 7. – P. 885–910.
158. Diagnosis of mandibular osteomyelitis in probable coexisting tumor recurrence: role of Tc-99m ciprofloxacin imaging / B. Singh, V. Prasad, A. Bhattacharya [et al.] // *Clin. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 33, N 8. – P. 525–527.
159. Diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot with a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO leucocyte scintigraphy combined with a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP bone scintigraphy / J. Y. Poirier, E. Garin, C. Derrien [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2002. – Vol. 28, N 6. – P. 485–490.
160. Diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetic patients: value of ^{111}In -leukocyte scintigraphy / G. Larcos, M. L. Brown, R. T. Sutton [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1991. – Vol. 157, N 3. – P. 527–531.

161. Diagnosis of pedal osteomyelitis with Tc-99m HMPAO labeled leukocytes / P. A. Blume, H. M. Dey, L. J. Daley [et al.] // J. Foot Ankle Surg. – 1997. – Vol. 36, N 2. – P. 120–126.
162. Diagnostic imaging of the diabetic foot / C. Ranachowska, P. Lass, A. Korzon-Burakowska [et al.] // Nuc. Med. Review. – 2010. – Vol. 13, N 1. – P. 18–22.
163. Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot / A. Nawaz, D. A. Torigian, E. S. Siegelman [et al.] // Mol. Imaging. Biol. – 2008. – Vol. 12, N 3. – P. 335–342.
164. Dinh, M. T. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis / M. T. Dinh, C. L. Abad, N. Safdar // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 47, N 4. – P. 519–527.
165. Does obtaining an initial magnetic resonance imaging decrease the reamputation rates in the diabetic foot? / M. Jbara, A. Gokli, S. Beshai [et al.] // Diabet Foot Ankle. – 2016. – Vol. 16, N 7. – P. 31–40.
166. Edmonds, M. Infection in the neuroischemic foot / M. Edmonds // Lower extremity wounds. – 2005. – Vol. 4, N 3. – P. 145–153.
167. Elgzyri, T. Outcome of ischaemic foot ulcers in patients with diabetes, with or without revascularization : doctoral dissertation / T. Elgzyri. – Sweden: Lund University, 2014. – 94 p.
168. Erba, P. A. SPECT/CT in infection and inflammation / P. A. Erba, O. Israel // Clinical and Translational Imaging. – 2014. – Vol. 2, Is. 6. – P. 519–535.
169. Ergen, F. B. Charcot foot in diabetes and an update on imaging / F. B. Ergen, S. E. Sanverdi, A. Oznur [et al.] // Diabet Foot Ankle. – 2013. – N 4. – P. 1–8.
170. Ersoy, H. MR angiography of the lower extremities / H. Ersoy, F. J. Rybicki // AJR Am. J. Roentgenol. – 2008. – Vol. 190, N 6. – P. 1675–1684.
171. Ertugrul, B. M. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem / B. M. Ertugrul, B. A. Lipsky, O. Savk // Diabet. Foot Ankle. – 2013. – N 5. – P. 1–8.

172. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Rydén, P. J. Grant, S. D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N 39. – P. 3035–3087.

173. Estimation of blood glucose by non-invasive infrared thermography for diagnosis of type 2 diabetes: an alternative for blood sample extraction / S. Sivanandam, M. Anburajan, B. Venkatraman [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 367, N 1-2. – P. 57–63.

174. Evaluation of sequential Thallium and Gallium scans of the chest in AIDS patients / H. M. Abdel-Dayem, R. Bag, L. DiFabrizio [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1996. – N 37(10). – P. 1662–1666.

175. FDG-PET for imaging of non-osseous infection and inflammation / F. J. Vos, C. P. Bleeker-Rovers, F. H. Corstens [et al.] // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2006. – Vol. 50. – P. 121–130.

176. Filippi, L. Usefulness of hybrid SPECT/CT in ^{99m}Tc-HMPAO-labeled leukocyte scintigraphy for bone and joint infections / L. Filippi, O. Schillaci // *J. Nucl. Med.* – 2006. – Vol. 47, N 12. – P. 1908–1913.

177. Fleischmann, D. CT angiography of peripheral arterial disease / D. Fleischmann, R. L. Hallett, G. D. Rubin // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2006. – Vol. 17, N 1. – P. 3–26.

178. Foot temperature in type 2 diabetic patients with or without peripheral neuropathy / N. Papanas, K. Papatheodorou, D. Papazoglou [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2009. – Vol. 117, N 1. – P. 44–47.

179. Forsythe, R. O. Assessment of foot perfusion in patients with a diabetic foot ulcer / R. O. Forsythe, R. J. Hinchliffe // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2016. – Vol. 32, N 1. – P. 232–238.

180. Frank, J. F. Nuclear medicine for medical students and junior doctors / J. F. Frank. – Prague, 2009. – 178 p.

181. Fujii, M. Efficacy of magnetic resonance imaging in diagnosing diabetic foot osteomyelitis in the presence of ischemia / M. Fujii, D. G. Armsrong, H. Terashi // J. Foot Ankle Surg. – 2013. – Vol. 52, N 6. – P. 717–723.

182. Fujii, M. Efficacy of magnetic resonance imaging in diagnosing osteomyelitis in diabetic foot ulcers / M. Fujii, H. Terashi, S. Tahara // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. – 2014. – Vol. 104, N 1. – P. 24–29.

183. Gadofosveset-enhanced MR angiography of the pedal arteries in patients with diabetes mellitus and comparison with selective intraarterial DSA / B. Rohrl, R. P. Kunz, K. Oberholzer [et al.] // Eur. Radiol. – 2009. – Vol. 19, N 12. – P. 2993–3001.

184. Gangadharamurthy, D. The diabetic foot imaging – options and considerations / D. Gangadharamurthy, P. Horwich, R. L. Greenman // US Endocrine Disease. – 2007. – P. 75–78.

185. Glaudemans, A. W. Challenges in diagnosing infection in the diabetic foot / A. W. Glaudemans, I. Uçkay, B. A. Lipsky // Diabet. Med. – 2015. – Vol. 32, N 6. – P. 748–759.

186. Glaudemans, A.W.J.M. PET/MRI in infectious and inflammatory diseases: will it be a useful improvement? / A.W.J.M. Glaudemans, A. M. Quintero, A. Signore // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2012. – Vol. 39, N 3. – P. 745–749.

187. Gnanasegaran, G. Diagnosis of infection in the diabetic foot using (18)F-FDG PET/CT: a sweet alternative? / G. Gnanasegaran, S. Vijayanathan, I. Fogelman // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2012. – Vol. 39, N 10. – P. 1525–1527.

188. Gnanasegaran, G. Nuclear Medicine imaging of infection and inflammation / G. Gnanasegaran, J. Croasdale, J. R. Buscombe // World J. Nuc. Med. – 2005. – Vol. 4, N 2. – P. 127–137.

189. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine / E. F. J. de Vries, M. Roca, F. Jamar [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2010. – N 37. – P. 842–848.

190. Hart, T. Management of a diabetic foot / T. Hart, R. Milner, A. Cifu // JAMA. – 2017. – Vol. 318, N 14. – P. 1387–1388.
191. Harvey, J. Technetium-99-labeled leukocytes in diagnosing diabetic osteomyelitis in the foot / J. Harvey, M. M. Cohen // J. Foot Ankle Surg. – 1997. – Vol. 36, N 3. – P. 209–214.
192. High-spatial-resolution multistation MR angiography with parallel imaging and blood pool contrast agent: initial experience / K. Nikolaou, H. Kramer, C. Grosse [et al.] // Radiology. – 2006. – Vol. 241, N 3. – P. 861–872.
193. Ho, K.Y. J.A.M. MR angiography of run-off vessels / K.Y. J.A.M. Ho, T. Leiner, J. M. A. van Engelshoven // Eur. Radiol. – 1999. – N 9. – P. 1285–1289.
194. Hochman, M. G. Imaging of the Diabetic Foot / M. G. Hochman, Y. Cheung, D. P. Brophy // The diabetic foot / ed. by A. Veves. – 2nd ed. – Humana press, 2007. – Ch. 2. – P. 227–253.
195. How «preventable» are lower extremity amputations? A qualitative study of patient perceptions of precipitating factors / J. Feinglass, V. P. Shively, G. J. Martin // Disabil Rehabil. – 2011. – Vol. 34, N 25. – P. 2158–2165.
196. Hughes, D.K. Nuclear medicine and infection detection: the relative effectiveness of imaging with ^{111}In -oxine-, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-, and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -stannous fluoride colloid-labeled leukocytes and with ^{67}Ga -citrate / D. K. Hughes // J. Nucl. Med. Technol. – 2003. – Vol. 31, N 4. – P. 196–201.
197. Hybrid imaging in foot and ankle disorders / R. García Jiménez, F. J. García-Gómez, E. Noriega Álvarez [et al.] // Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol. – 2018. – Vol. 37, N 3. – P. 191–202.
198. Hybrid peripheral 3D contrast-enhanced MR angiography of calf and foot vasculature / R. Tongdee, V. R. Narra, G. McNeal [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2006. – Vol. 186, N 6. – P. 1746–1753.
199. Hybrid SPECT-WBC/MRI in detection of osteomyelitis in patients with diabetic foot / M. Zorkaltsev, V. Zavadovskaya, O Kilina [et al.] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Abstracts Annual Congress of the EANM, Lyon, France. – 2013. – Vol. 40, Suppl. 2. – PW 021.

200. Imaging in diabetic ischemic foot / D. Lingegowda, S. Moorthy, K. P. Sreekumar [et al.] // *Int. J. Diab. Develop. Countr.* – 2010. – Vol. 30, Iss. 4. – P. 179–184.
201. Imaging infection with ^{18}F -FDG-labeled leukocyte PET/CT: initial experience in 21 patients / N. Dumarey, D. Egrise, D. Blocklet [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2006. – Vol. 47, N 4. – P. 625–632.
202. Imaging of bacterial infections with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled human neutrophil peptide-1 / M. M. Welling, P. H. Nibbering, A. Paulusma-Annema [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 40, N 12. – P. 2073–2080.
203. Imaging of diabetic foot infections / R. Fridman, T. Bar-David, S. Kamen [et al.] // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* – 2014. – Vol. 31, N 1. – P. 43–56.
204. In vitro comparison of HMPAO and gentisic acid for labelling leukocytes with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ / M. Ecclestone, A. Proulx, J. R. Ballinger [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1990. – Vol. 16, N 4. – P. 299–302.
205. Indexing severity of diabetic foot infection with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -WBC SPECT/CT hybrid imaging / W. A. Erdman, J. Bueth, R. Bhore [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, N 9. – P. 1826–1831.
206. Infection in diabetic osteoarthropathy: use of indium-labeled leukocytes for diagnosis / A. Maurer, S. Millmond, L. Knight [et al.] // *Radiology.* – 1986. – N 161. – P. 221–225.
207. Ingui, C. J. Infection scintigraphy: added value of single-photon emission computed tomography/computed tomography fusion compared with traditional analysis / C. J. Ingui, N. P. Shah, M. E. Oates // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2007. – Vol. 31, N 3. – P. 375–380.
208. Inpatient management of diabetic foot disorders: a clinical guide / D. K. Wukich, D. G. Armstrong, C. E. Attinger [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36, N 9. – P. 2862–2871.
209. Instant $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciprofloxacin scintigraphy for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot / P. Dutta, A. Bhansali, B. R. Mittal [et al.] // *Foot Ankle Int.* – 2006. – Vol. 27, N 9. – P. 716–722.

210. Guidelines on Limits of Exposure to Static Magnetic Fields / International committee on non-ionising radiation protection (ICNIRP) // Health Physics. – 2009. – Vol. 96, N 4. – P. 504–514.

211. Intraoperative fluorescence vascular angiography: during tibial bypass / D. Perry, M. Bharara, D. G. Armstrong [et al.] // J. Diabetes. Sci. Technol. – 2012. – Vol. 6, N 1. – P. 204–208.

212. Israel, O. Diagnosing diabetic foot infection: the role of imaging and a proposed flow chart for assessment / O. Israel, L. M. Sconfienza, B. A. Lipsky // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2013. – Vol. 57, N 1. – P. 1–13.

213. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes / B. A. Lipsky, J. Aragón-Sánchez, M. Diggle [et al.] // Diabetes. Metab. Res. Rev. – 2016. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. 45–74.

214. Jeffcoate, W. J. Osteomyelitis of the foot: non-surgical management, SPECT/CT scanning and minimising the duration of antibiotic use / W. J. Jeffcoate // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60, N 12. – P. 2337–2340.

215. Jordi, V. J. Digital diabetic foot / V. J. Jordi. – 2011. – 4 p.

216. Katon, J. G. Peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity and diabetes status: NHANES 1999–2004 / J. G. Katon, G. E. Reiber, K. M. Nelson // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, N 6. – P. 1604–1606.

217. Keenan, A. M. Diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetic patients using current scintigraphic techniques / A. M. Keenan, N. L. Tindel, A. Alavi // Arch. Intern. Med. – 1989. – Vol. 149, N 10. – P. 2262–2266.

218. Kuhl, D. E. Image separation radioisotope scanning / D.E. Kuhl, R. Q. Edwards. – 1963. – Vol. 80. – P. 653–662.

219. Kwon, K. T. Microbiology and antimicrobial therapy for diabetic foot infections / K. T. Kwon, D. G. Armstrong // Infect Chemother. – 2018. – Vol. 40, N 1. – P. 11–20.

220. Lankinen, P. PET imaging of osteomyelitis / P. Lankinen. – Finland, 2013. – 66 p.

221. Larcos, G. Diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetic patients: value of ^{111}In -leukocyte scintigraphy / G. Larcos, M. L. Brown, R. T. Sutton // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1991. – Vol. 157, N 3. – P. 527–531.

222. Ledermann, H. P. MR image analysis of pedal osteomyelitis: distribution, patterns of spread, and frequency of associated ulceration and septic arthritis / H. P. Ledermann, W. B. Morrison, M. E. Schweitzer // *Radiology.* – 2002. – Vol. 223, N 3. – P. 747–755.

223. Lipsky, B. A. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question / B. A. Lipsky // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37, N 3. – P. 593–595.

224. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade / S. Morbach, H. Furchert, U. Gröblichhoff [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, N 10. – P. 2021–2027.

225. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study / E. Faglia, G. Clerici, J. Clerissi [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, N 5. – P. 822–827.

226. Lored, R. A. Medical imaging of the diabetic foot / R. A. Lored, G. Garcia, S. Chaya // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* – 2007. – Vol. 24, N 3. – P. 397–424.

227. Love, C. Imaging of infection and inflammation with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fanolesomab / C. Love, G. G. Tronco, C. J. Palestro // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2006. – Vol. 50, N 2. – P. 113–120.

228. Low, K. T. Magnetic resonance imaging of diabetic foot complications / K. T. Low, W. C. Peh // *Singapore Med. J.* – 2015. – Vol. 56, N 1. – P. 23–34.

229. Lower extremities magnetic resonance angiography with blood pressure cuff compression: quantitative dynamic analysis / M. Koenigkam-Santos, P. Sharma, B. Kalb [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2009. – Vol. 29, N 6. – P. 1450–1456.

230. Lower extremity stepping-table magnetic resonance angiography with multilevel contrast timing and segmented contrast infusion / M. D. Morasch, J. Collins, F. S. Pereles [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2003. – Vol. 37, N 1. – P. 62–71.

231. Mahendra, M. Diagnostic accuracy and surgical utility of MRI in complicated diabetic foot / M. Mahendra, R. Singh // J. Clin. Diagn. Res. – 2017. – Vol. 11, N 7. – P. 101–104.

232. Malhotra, R. Osteomyelitis in the diabetic foot / R. Malhotra, C. S. Chan, A. Nather // Diabet Foot Ankle. – 2014. – Vol. 30, N 5. – P. 1–5.

233. Managing the diabetic foot ulcer: how best practices fit the real 2018 united states / N. Ilonzo, M. Patel, J. C. Lantis // Surg. Technol. Int. – 2018. – pii: sti 32/911.

234. McCarthy, E. MR Imaging of the Diabetic Foot / E. McCarthy, W. B. Morrison, A. C. Zoga // Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am. – 2017. – Vol. 25, N 1. – P. 183–194.

235. Mechanism of accumulation of ^{99m}Tc -Sulesomab in inflammation / S. J. Skehan, J. F. White, J. W. Evans [et al.] // J. Nucl. Med. – 2003. – Vol. 44, N 1. – P. 11–18.

236. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia / M. Romiti, M. Albers, F. C. Brochado-Neto [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2008. – Vol. 47, N 5. – P. 975–981.

237. Mild-to-moderate hyperglycemia will not decrease the sensitivity of ^{18}F -FDG PET imaging in the detection of pedal osteomyelitis in diabetic patients / H. Yang, H. Zhuang, D. Rubello [et al.] // Nucl. Med. Commun. – 2016. – Vol. 37, N 3. – P. 259–262.

238. Moulik, P. K. Amputation and mortality in New-Onset diabetic foot ulcers stratified by etiology / P. K. Moulik, R. Mtonga, G. V. Gill // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, N 2. – P. 491–494.

239. MR angiography of the foot and ankle / E. C. Unger, J. D. Schilling, A. N. Awad [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. – 1995. – Vol. 5, N 1. – P. 1–5.

240. MR lymphangiography at 3.0 T: correlation with lymphoscintigraphy / M. Notohamiprodjo, M. Weiss, R. G. Baumeister [et al.] // Radiology. – 2012. – Vol. 264, N 1. – P. 78–87.

241. Nathaniel, C. Peripheral arterial disease in people with diabetes / C. Nathaniel // Diabetes care. – 2003. – Vol. 26, N 12. – P. 3333–3341.

242. New peptide based freeze-dried kit [99mTc-HYNIC]-UBI 29-41 as a human specific infection imaging agent / M. Gandomkar, R. Najafi, M. Mazidi [et al.] // Iran. J. Nucl. – 2013. – Vol. 16, N 1. – P. 25–30.

243. Non-contrast enhanced MR angiography of the foot: Initial experience of using flow sensitive dephasing (FSD) prepared steady-state free precession in patients with diabetes / X. Liu, Z. Fan, N. Zhang [et al.] // Radiology. – 2014. – Vol. 272, N 3. – P. 885–894.

244. Non-contrast MRI perfusion angiosome in diabetic feet / J. Zheng, M. K. Hastings, D. Muccigross [et al.] // Eur. Radio. – 2015. – Vol. 25, N 1. – P. 99–105.

245. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: The KORA F4 study / B. W. Bongaerts, W. Rathmann, M. Heier // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, N 5. – P. 1141–1146.

246. Palestro, C. J. Nuclear medicine and diabetic foot infections / C. J. Palestro, C. Love // Semin. Nucl. Med. – 2009. – Vol. 39, N 1. – P. 52–65.

247. Palestro, C. J. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection / C. J. Palestro, C. Love // Brazil. Arch. Biol. Tech. – 2007. – Vol. 50. – P.15–27.

248. Palestro, C. J. 18F-FDG and diabetic foot infections: the verdict is... / C. J. Palestro // J. Nucl. Med. – 2011. – Vol. 52, N 7. – P. 1009–1011.

249. Papanas, N. (18)F-FDG PET and PET/CT for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis / N. Papanas, A. Zissimopoulos, E. Maltezos // Hippokratia. – 2013. – Vol. 17, N 1. – P. 4–6.

250. Papanas, N. Etiology, pathophysiology and classifications of the diabetic Charcot foot / N. Papanas, E. Maltezos // Diabet Foot Ankle. – 2013. – N 4. – P. 1–5.

251. Papanas, N. The role of nuclear medicine in the diagnosis of common and specific diabeticinfections / N. Papanas, A. Zissimopoulos, E. Maltezos // Hell. J. Nucl. Med. – 2010. – Vol. 13, N 2. – P. 150–157.

252. Pendsey, S. P. Understanding diabetic foot / S. P. Pendsey // Int. J. Diabetes Dev. Ctries. – 2010. – Vol. 30, N 2. – P. 75–79.

253. Peripheral arteries in diabetic patients: standard bolus-chase and time-resolved MR angiography / G. Andreisek, T. Pfammatter, K. Goepfert [et al.] // Radiology. – 2007. – Vol. 242, N 2. – P. 610–620.

254. Peripheral MR angiography with blood pool contrast agent: prospective intraindividual comparative study of high-spatial-resolution steady-state MR angiography versus standard-resolution first-pass MR angiography and DSA / D. R. Hadizadeh, J. Gieseke, S. H. Lohmaier [et al.] // Radiology. – 2008. – Vol. 249, N 2. – P. 701–711.

255. PET/MRI: Clinical Applications, An Issue of PET Clinics / A. Torigian, A. Kjær, H. Zaidi [et al.]. – 2016. – Vol. 11, Is. 4. – 493 pp.

256. Peters, E. J. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot / E. J. Peters, B. A. Lipsky // Med. Clin. North. Am. – 2013. – Vol. 97, N 5. – P. 911–946.

257. PET-MRI in diagnosing pedal osteomyelitis in diabetic patients / K. Yaddanapudi, R. Matthews, V. Brunetti [et al.] // J. Nucl. Med. – 2015. – Vol 56. – P. 307.

258. Podiatry ankle duplex scan: Readily learned and accurate in diabetes / P. Normahani, K. Powezka, M. Aslam [et al.] // Angiology. – 2018. – Vol. 69, N 3. – P. 220–227.

259. Poll, L. W. Routine MRI findings of the asymptomatic foot in diabetic patients with unilateral Charcot foot / L. W. Poll, E. A. Chantelau // Diabetol. Metab. Syndr. – 2010. – N 2. – P. 1–5.

260. Pomposelli, F. Arterial imaging in patients with lower extremity ischemia and diabetes mellitus / F. Pomposelli // J. Vasc. Surg. – 2010. – Vol. 52, N 3 – P. 81–91.

261. Precise fusion of MRI and dual energy ¹¹¹In WBC/^{99m}Tc HDP SPECT/CT in the diabetic foot using companion CT: an example of SPECT/MRI imaging / K. Knešaurek, D. Kolker, S. Vatti [et al.] // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2015. – Vol. 59, N 1. – P. 129–135.

262. Predictive value of angiographic scores for the integrated management of the ischemic diabetic foot / I. Bargellini, A. Piaggese, A. Cicorelli [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2013. – Vol. 57, N 5. – P. 1204–1212.

263. Prevalence of osteomyelitis in non-healing diabetic foot ulcers: usefulness of radiologic and scintigraphic findings / M. Balsells, J. Viadé, M. Millán [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1997. – Vol. 38, N 2. – P. 123–127.

264. Prince, M. R. Peripheral vascular MR angiography: the time has come / M. R. Prince // Radiology. – 1998. – Vol. 20, N 3. – P. 592–593.

265. Prospective study of bone, indium-111-labeled white blood cell, and gallium-67 scanning for the evaluation of osteomyelitis in the diabetic foot / J. E. Johnson, E. J. Kennedy, M. J. Shereff [et al.] // Foot Ankle Int. – 1996. – Vol. 17, N 1. – P. 10–16.

266. QISS non-contrast MR angiography: a study of three cases with peripheral vascular disease / M. L. Carr, S. Giri, S. Zuehlsdorff [et al.] // Magnetom Flash. – 2015. – N 1. – P. 56–61.

267. Quantitative studies of the evolution of diabetic foot lesions under EGF treatment by magnetic resonance imaging / C. Cabal-Mirabal, E. González Dalmau, J. Berlanga Acosta [et al.] // Journal of Radiology Research and Practice. – 2014. – Vol. 2014. – P. 2–9.

268. Radiochemical and biological characteristics of ^{99m}Tc -UBI 29-41 for imaging of bacterial infections / M. M. Welling, S. Mongera, A. Lupetti [et al.] // Nucl. Med. Biol. – 2002. – Vol. 29, N 4. – P. 413–422.

269. Radionuclide Imaging of Infection and Inflammation. A Pictorial Case-Based Atlas / E. Lazzeri, A. Signore, P. A. Erba [et al.] // Springer. Milan. – 2012. – 331 pp.

270. Rapid diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetics with a technetium-99m-labeled monoclonal antigranulocyte antibody / C. J. Palestro, R. Caprioli, C. Love [et al.] // J. Foot Ankle Surg. – 2003. – Vol. 42, N 1. – P. 2–8.

271. Real angiosome' assessment from peripheral tissue perfusion using tissue oxygen saturation foot-mapping in patients with critical limb ischemia / Y. Kagaya,

N. Ohura, H. Suga [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 47, N 7. – P. 433–441.

272. Reinhardt, K. Hypervascularisation in diabetic patients shown by angiography (author's transl) / K. Reinhardt // *Rofo.* – 1981. – Vol. 135, N 5. – P. 553–559.

273. Reiser, M. F. Magnetic resonance tomography / M. F. Reiser, W. Semmler, H. Hricak. – Berlin : Springer, 2008. – 1511 p.

274. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer / F. Chuan, K. Tang, P. Jiang [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, N 4. – P. 1–9.

275. Rini, J. N. Imaging of infection and inflammation with 18F-FDG-labeled leukocytes / J. N. Rini, C. J. Palestro // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2006. – Vol. 50. – P. 143–146.

276. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study / T. G. Pemayun, R. M. Naibaho, D. Novitasari [et al.] // *Diabet Foot Ankle.* – 2015. – N 6. – P. 1–12.

277. Role of magnetic resonance imaging in the evaluation of diabetic foot with suspected osteomyelitis / U. Rozzanigo, A. Tagliani, E. Vittorini [et al.] // *Radiol. Med.* – 2009. – Vol. 114, N 1. – P. 121–132.

278. Ruhl, K. M. Time-resolved 3D MR angiography of the foot at 3 T in patients with peripheral arterial disease / K. M. Ruhl, M. Katoh, S. Langer [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2008. – Vol. 190, N 6. – P. 360–364.

279. Safety and efficacy of gadofosveset-enhanced MR angiography for evaluation of pedal arterial disease: multicenter comparative phase 3 study / E. Bosch, K. F. Kreitner, M. F. Peirano [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2008. – Vol. 190, N 1. – P. 179–186.

280. Sanverdi, S. E. Current challenges in imaging of the diabetic foot / S. E. Sanverdi, F. B. Ergen, A. Oznur // *Diabet Foot Ankle.* – 2012. – N 3. – P. 1–15.

281. Schaper, N. C. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies / N. C. Schaper // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2004. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 90–95.

282. Schaper, N. C. Reducing lower leg amputations in diabetes: a challenge for patients, healthcare providers and the healthcare system / N. C. Schaper, J. Apelqvist, K. Bakker // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, N 7. – P. 1869–1872.

283. Seo, Y. Technological Development and Advances in SPECT/CT / Y. Seo, C. M. Aparici, B. H. Hasegawa // *Semin. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 38, N 3. – P. 177–198.

284. Single photon emission computed tomography/ computed tomography (SPECT/CT) of the skull in necrotizing otitis externa: comparison with planar bone scintigraphy, SPECT and CT / I. Yeddes, A. Bahloul, I. Meddeb [et al.] // *J. Otolaryn. - ENT Resear.* – 2017. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 1–7.

285. Sinwar, P. D. The diabetic foot management - recent advance / P. D. Sinwar // *Int. J. Surg.* – 2015. – Vol. 15. – P. 27–30.

286. Society of nuclear medicine procedure guideline for ^{99m}Tc -exametazime (HMPAO)-labeled leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation / C. J. Palestro, M. L. Brown, L. A. Forstrom [et al.]. – 2004. – Version 3.0. – 6 p.

287. Socioeconomic and hospital-related predictors of amputation for critical limb ischemia / A. J. Henry, N. D. Hevelone, M. Belkin [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 53, N 2. – P. 330–339.

288. Soft tissue enhancement on time-resolved peripheral magnetic resonance angiography / H. L. Zhang, K. C. Kent, H. L. Bush [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2004. – Vol. 19, N 5. – P. 590–597.

289. Specific guidelines for the diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in a patient with diabetes and ulceration of the foot 2011 / N. C. Schaper, G. Andros, J. Apelqvist [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 236–237.

290. SPECT versus planar scintigraphy as a clinical aid in evaluation of the elderly with knee pain / A. Oron, I. Arieli, T. Pritsch [et al.] // *ISRN Orthop.* – 2013. – Vol. 22. – P. 28–42.

291. SPECT/CT / K. B. Andreas, N. Stephan, Z. Sibylle [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1305–1319.

292. SPECT/CT using ^{67}Ga and ^{111}In -labeled leukocyte scintigraphy for diagnosis of infection / R. Bar-Shalom, N. Yefremov, L. Guralnik [et al.] // J. Nucl. Med. – 2006. – Vol. 47, N 4. – P. 587–594.

293. Sridharan, K. Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials / K. Sridharan, G. Sivaramakrishnan // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2018. – Vol. 84, N 3. – P. 434–444.

294. Suga, K. Difference of thallium-201 kinetics between VX-2 tumors and inflammatory lesions in rabbits / K. Suga, K. Nishigauchi, T. Fujita // Kaku Igaku. – 1994. – N 31. – P. 151–161.

295. Systematic review of screening investigations for peripheral arterial disease in patients with diabetes mellitus / B. A. Ozdemir, J. R. Brownrigg, K. G. Jones [et al.] // Surg. Technol. Int. – 2013. – Vol. 23. – P. 51–58.

296. Tan, P. L. MRI of the diabetic foot: differentiation of infection from neuropathic change / P. L. Tan, J. Teh // Br. J. Radiol. – 2007. – Vol. 80, N 959. – P. 939–948.

297. Tan, T. H. False negative (^{99m}Tc) -hydroxymethane diphosphonate three-phase bone scintigraphy and (^{99m}Tc) -besilesomab scan in detecting tibia osteomyelitis concomitant with necrotizing fasciitis / T. H. Tan, B. N. Lee // World J. Nucl. Med. – 2014. – Vol. 13, N 3. – P. 190–192.

298. Technetium-99m labelled antimicrobial peptides discriminate between bacterial infections and sterile inflammations / M. M. Welling, A. Paulusma-Annema, H.S. Balter [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. – 2000. – Vol. 27, N 3. – P. 292–301.

299. Technology insight: magnetic resonance angiography for the evaluation of patients with peripheral artery disease / S. Dellegrottaglie, J. Sanz, F. Macaluso [et al.] // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2007 – Vol. 4, N 12. – P. 677–687.

300. Thallium-201 retention in focal intracranial lesions for differential diagnosis of primary lymphoma and nonmalignant lesions in AIDS patients / M. Lorberboym, F. Wallach, L. Estok [et al.] // J. Nucl. Med. – 1998. – N 39. – P. 1366–1369.

301. The Charcot foot in diabetes / L. C. Rogers, R. G. Frykberg, D. G. Armstrong [et al.] // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, N 9. – P. 2123–2129.

302. The diabetic foot / I. Migdalis, L. Czupryniak, N. Lalic [et al.] // J. Diabetes Res. – 2018. – Vol. 35, N 3. – P. 58–67.
303. The diabetic foot / M. B. Tomas, M. Patel, S.E. Marwin [et al.] // Br. J. Radiol. – 2000. – Vol. 73, N 868. – P. 443–450.
304. The diabetic foot attack: «This too late to retreat!» / P.R.J. Vas, M. Edmonds, V. Kavarthapu // Int. J. Low Extrem. Wounds. – 2018. – Vol. 17, N 1. – P. 7–13.
305. The diabetic foot: initial experience with 18F-FDG PET/CT / Z. Keidar, D. Militianu, E. Melamed [et al.] // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 46, N 3. – P. 444–449.
306. The system of care for the diabetic foot: objectives, outcomes, and opportunities / N. R. Barshes, M. Sigireddi, J. S. Wrobel [et al.] // Diabet. Foot Ankle. – 2013. – Vol. 10, N 4. – P. 1–12.
307. The value of quantitative uptake of ^{99m}Tc -MDP and ^{99m}Tc -HMPAO white blood cells in detecting osteomyelitis in violated peripheral bones / N. S. Ballani, F. A. Al-Huda, H. A. Khan [et al.] // J. Nucl. Med. Technol. – 2007. – Vol. 35. – P. 91–95.
308. Three different procedures in labeling of Ubiquicidin with technetium 99m: a comparative study / M. Gandomkar, R. Najafi, M. Mazidi [et al.] // Iran. J. Radiat. Res. – 2009. – Vol. 7, N 2. – P. 97–104.
309. Three-phase bone scintigraphy for diagnosis of Charcot neuropathic osteoarthropathy in the diabetic foot – does quantitative data improve diagnostic value? / M. Fosbøl, S. Reving, E. H. Petersen [et al.] // Clin. Physiol. Funct. Imaging. – 2017. – Vol. 37, N 1. – P. 30–36.
310. Ubiquicidin, a novel murine microbicidal protein present in the cytosolic fraction of macrophages / P. S. Hiemstra, M. T. van den Barselaar, M. Roest [et al.] // Leukocyte Biology. – 1999. – Vol. 39, N 8. – P. 1366–1369.
311. Ultrasonography of lower limb vascular angiopathy and plaque formation in type 2 diabetes patients and finding its relevance to the carotid atherosclerotic formation / J. Duan, C. Zheng, K. Gao [et al.] // Pak. J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 3, N 1. – P. 1–5.

312. Unenhanced MR angiography of the foot: initial experience of using flow-sensitive dephasing-prepared steady-state free precession in patients with diabetes / X. Liu, Z. Fan, N. Zhang [et al.] // *Radiology*. – 2014. – Vol. 272, N 3. – P. 885–894.

313. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline / L. G. Newman, J. Waller, C. J. Palestro [et al.] // *JAMA*. – 1991. – Vol. 266, N 9. – P. 1246–1251.

314. Unsuspected osteomyelitis is frequent in persistent diabetic foot ulcer and better diagnosed by MRI than by 18F-FDG PET or ^{99m}Tc -MOAB / B. Schwegler, K. D. Stumpe, D. Weishaupt [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 263, N 1. – P. 99–106.

315. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes / L. Potier, C. Abi Khalil, K. Mohammedi [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 41, N 1. – P. 110–116.

316. Use of Sulesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy / S. J. Harwood, S. Valdivia, G. L. Hung [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 28, N 6. – P. 1200–1205.

317. Usefulness of ^{99m}Tc -ciprofloxacin (infecton) scan in diagnosis of chronic orthopedic infections: comparative study with ^{99m}Tc -HMPAO leukocyte scintigraphy / K. Sonmezoglu, M. Sonmezoglu, M. Halac [et al.] // *Radiol. Med.* – 2001. – Vol. 42, N 4. – P. 567–574.

318. Utility of ^{99m}Tc -labelled antimicrobial peptide ubiquicidin (29-41) in the diagnosis of diabetic foot infection / S. Saeed, J. Zafar, B. Khan [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2013. – Vol. 40, N 5. – P. 737–743.

319. Utility of PET/CT with fluorine-18-fluorodeoxyglucose-labeled autologous leukocytes for diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients with Charcot's neuroarthropathy / A. Rastogi, A. Bhattacharya, M. Prakash [et al.] // *Nucl. Med. Commun.* – 2016. – Vol. 37, N 12. – P. 1253–1259.

320. Validity of the neurological examination in diagnosing diabetic peripheral neuropathy / I. Holiner, V. Haslinger, J. Lutschg [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2013. – Vol. 49, N 3. – P. 171–177.

321. Value of radiographs and bone scans in determining the need for therapy in diabetic patients with foot ulcers / D. W. Shults, G. G. Hunter, K. E. McIntyre [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1989. – Vol. 158, N 6. – P. 525–529.

322. Vascular imaging of the foot: The first step toward endovascular recanalization / M. Manzi, G. Cester, L. M. Palena [et al.] // *RadioGraphics.* – 2011. – Vol. 31, N 6. – P. 1623–1636.

323. Veves, A. The diabetic foot: medical and surgical management / A. Veves, J. M. Giurini, F. W. LoGerfo // Humana Press, Totowa, NJ. – 2013. – P. 554.

324. Yansouni, C. P. Limitations of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers / C. P. Yansouni, A. Mak, M. D. Libman // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 48, N 1. – P. 135.

325. Zhang, H. 3D contrast-enhanced MR angiography / H. Zhang, J. H. Maki, M. R. Prince // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2007. – Vol. 25, N 1. – P. 13–25.