

УДК 616-008.9-021.6-02:616.12/.13]-092.9
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-166-180>

Патоген-специфическая молекулярная визуализация и методы молекулярного тестирования в прогнозе осложненного течения синдрома диабетической стопы, риска ампутаций и выживаемости пациентов

Зоркальцев М.А., Завадовская В.Д., Саприна Т.В., Замышевская М.А., Удодов В.Д., Шестаков А.В., Михайлова А.А., Лойко Ю.Н., Мусина Н.Н.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Цель настоящего обзора – расширение информации об актуальных направлениях в диагностике осложненного течения синдрома диабетической стопы (СДС), частого и тяжелого осложнения сахарного диабета, включая высокотехнологические методы медицинской визуализации и инструментально-лабораторные предикторы осложненного течения и риска ампутаций при СДС.

Представлен аналитический обзор современных публикаций за последние 5 лет по диагностическим и терапевтическим направлениям; систематизированы и обобщены, а также подвергнуты аналитической оценке пилотные данные, касающиеся использования высокотехнологических методов медицинской визуализации, оценки микробиоты кожи и язвенных дефектов при СДС, методов молекулярного тестирования с точки зрения прогноза риска ампутаций и выживаемости пациентов с СДС и эффективности применения систем биосенсирования.

Дана экспертная оценка возможностей патоген-специфической молекулярной визуализации с использованием современных технологий позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и высокоэнергетических радионуклидов при бактериальной инфекции для понимания ее патогенеза, минимизации диагностических проблем, улучшения антимикробного лечения и для решения фундаментальных и прикладных аспектов СДС. Систематизированы литературные данные об оценке перфузии стоп у больных сахарным диабетом с различной степенью ишемии конечностей методами гибридных технологий (ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ) и новых модальностей магнитно-резонансной томографии, что способствует новому пониманию ответной реакции на реваскуляризацию, хирургическое шунтирование и стимулирование ангиогенеза в пределах ишемизированной ткани, а также потенциально – и для заживления язвы стопы.

Статья направлена на обоснование мультидисциплинарного подхода при СДС, а также выбор, развитие и внедрение инновационных стратегий диагностических модальностей в установлении патологических процессов при СДС, выбор адекватного метода лечения и мониторингования результатов терапии в рамках развития персонализированной медицины.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, остеомиелит, ангиосома, перфузия, микробиота, молекулярная визуализация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-115-50333.

Для цитирования: Зоркальцев М.А., Завадовская В.Д., Саприна Т.В., Замышевская М.А., Удодов В.Д., Шестаков А.В., Михайлова А.А., Лойко Ю.Н., Мусина Н.Н. Патоген-специфическая молекулярная визуализация и методы молекулярного тестирования в прогнозе осложненного течения синдрома диабетической стопы, риска ампутаций и выживаемости пациентов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):166–180. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-166-180>.

Pathogen-specific molecular imaging and molecular testing methods in the prognosis of the complicated course of diabetic foot syndrome, the risk of amputation, and patient survival

Zorkaltsev M.A., Zavadovskaya V.D., Saprina T.V., Zamyshvskaya M.A., Udodov V.D., Shestakov A.V., Mikhailova A.A., Loyko Yu.N., Musina N.N.

*Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim of this review was to provide extended information on current trends in the diagnosis of complicated diabetic foot syndrome (DFS), the most frequent and severe complication of diabetes mellitus, including high-tech medical imaging methods and instrumental and laboratory predictors of the complicated course and risk of amputation in DFS.

The article provides an analytical review of modern publications over the past 5 years on diagnosis and therapy. Pilot data on the use of high-tech medical imaging methods, assessment of skin microbiota and ulcers in DFS, molecular testing methods in terms of predicting the amputation risk and survival of patients with DFS, as well as the effectiveness of biosensing systems have been systematized, summarized, and subjected to analytical evaluation.

The review provides an expert assessment of the capabilities of pathogen-specific molecular imaging using modern positron emission tomography (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT), and high-energy radionuclides in bacterial infection to understand its pathogenesis, minimize diagnostic problems, improve antimicrobial treatment, and address fundamental and applied aspects of DFS. Literature data on the assessment of foot perfusion in diabetic patients with varying degrees of limb ischemia by hybrid technologies (SPECT / CT and PET / CT) and new modalities of magnetic resonance imaging (MRI) are also systematized, which contributes to new understanding of the response to revascularization, surgical shunting, and stimulation of angiogenesis within ischemic tissue, as well as potentially to healing of foot ulcers.

The review is aimed at substantiating a multidisciplinary approach in DFS, selection, development, and implementation of innovative strategies for diagnostic modalities to identify diabetic foot pathologies, and choice of an adequate method for treating and monitoring the results of therapy in the context of personalized medicine.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, osteomyelitis, angiosome, perfusion, microbiota, molecular imaging

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the RFBR grant within the research project No. 20-115-50333.

For citation: Zorkaltsev M.A., Zavadovskaya V.D., Saprina T.V., Zamyshvskaya M.A., Udodov V.D., Shestakov A.V., Mikhailova A.A., Loyko Yu.N., Musina N.N. Pathogen-specific molecular imaging and molecular testing methods in the prognosis of the complicated course of diabetic foot syndrome, the risk of amputation, and patient survival. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):166–180. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-166-180>.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема синдрома диабетической стопы (СДС), являющегося наиболее частым и тяжелым осложнением сахарного диабета (СД) в результате высокого процента постампутационных летальных исходов, остается критической и требует применения мультидисциплинарного подхода для мониторинга и прогнозирования терапевтического ответа. Целью настоящего обзора явилась расширенная информация об актуальных направлениях в диагностике осложненного течения СДС, включая высокотехнологические методы медицинской визуализации и инструментально-лабораторные предикторы осложненного течения и риска ампутаций при СДС.

Основное проявление СДС – трофические язвы или другие гнойно-деструктивные процессы, начинающиеся с покровных тканей, тем не менее, причина и патогенетические механизмы фенотипически схожих проявлений СДС могут быть совершенно разными. Это затрудняет выбор адекватных терапевтических стратегий (консервативных, хирургических и их сочетания) и осложняет, утяжеляя, прогноз данного осложнения СД, увеличивая частоту неудовлетворительных исходов, количество ампутаций нижних конечностей и постампутационных летальных исходов.

Основными патогенетическими механизмами развития СДС являются развитие диабетических макроангиопатии, микроангиопатии, нейропатии, при осложненных формах – присоединение микробно-воспалительных процессов в мягких тканях и костных структурах стоп. Усложняют выбор правильного лечения имеющаяся у ряда больных фоновая патология по отношению к основным механизмам формирования СДС – поражение суставов, хроническая венозная недостаточность, синдром коreshковой (радикулярной) боли и т.д. Чрезвычайно актуально в этих условиях выделять ведущие патогенетические механизмы формирования СДС, оценивать вклад фоновой патологии, при этом очень важным направлением является разработка и валидизация патогенетически обоснованных новых методов лучевой диагностики, методов молекулярной диагностики, биосенсирования.

СОВРЕМЕННЫЕ ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Магнитно-резонансная диагностика при СДС

Магнитно-резонансная томография (МРТ) большинством авторов рассматривается в качестве золотого стандарта лучевой диагностики осложненного течения СДС [1–3]. Технические возможности МРТ последних лет позволяют использовать данный ме-

тод при СДС в двух основных направлениях: для визуализации структурных изменений тканей стоп и для оценки сосудистого русла путем контрастной и бесконтрастной МР-ангиографии. Важным преимуществом МРТ, согласно недавнему обзору С.А. Ruiz-Vedoya и соавт. (2019), является распознавание отека костного мозга с точной анатомической локализацией на ранней стадии – через 3–5 дней от начала инфекционного процесса [4].

МР-семиотика поражений стоп при СД подробно описана в литературных источниках последних лет. Так, по данным D.H. Massel и соавт. (2020), МРТ имеет высокую чувствительность в диагностике остеомиелита (ОМ) стоп в связи с типичными изменениями сигнальных характеристик и позволяет точно локализовать гнойные осложнения, оценить их распространенность и клинический риск осложнений [5]. Недавние публикации свидетельствуют о возможности использования определенных МР-симптомов в качестве предикторов гнойно-деструктивных осложнений при СДС. Так, отек костного мозга и прилегающая на данном уровне язва подкожной жировой клетчатки глубиной более 50% являются однозначными предикторами развития ОМ стоп [6, 7].

Более того, Y.H. Jang и соавт. (2020) по результатам мультифакторного анализа данных МРТ был выделен новый паттерн развития осложнений СДС – «сливной» сниженный сигнал костного мозга на T1-ВИ на протяжении всего костного фрагмента либо «вкрапления» неизмененного костного мозга на фоне «тонкой/ретикулярной сетки» [7].

На сегодняшний день H.M. Kotecha и соавт. (2020) рассматривается возможность применения нативной МРТ в отделениях неотложной помощи у больных СДС в виде сокращенного протокола исследования (сагиттальное T2-ВИ FMPiR-изображение и коронарное T1-ВИ), продолжающегося в среднем 8 мин [8]. Применение МРТ у пациентов с СДС для планирования объема оперативных вмешательств обосновано рядом авторов. Данные M. Jbara и соавт. (2016) свидетельствуют о достоверной ассоциации предоперационной МРТ со снижением послеоперационной смертности [9, 10]. Об актуальности повторной МРТ для оценки результатов лечения у пациентов репродуктивного возраста с СДС сообщают C. Laugi и соавт. (2018) [11].

Вместе с тем D. Duryea и соавт. (2017) отмечают, что при высоких показателях чувствительности, положительной и отрицательной предсказательной способности МРТ в диагностике гнойных осложнений специфичность метода не столь высока, что обусловлено сложностями дифференциальной диагностики асептического и воспалительного отека

костного мозга [5, 7]. Таким образом, дифференциальный диагноз патологических изменений стоп остается частой клинической проблемой у пациентов с диабетом [12].

Контрастная и бесконтрастная МР-ангиография при СДС

Важное значение в оценке анатомии и патологии сосудов стоп придается контрастной МР-ангиографии (кМРА). Преимущества кМРА перед цифровой субтракционной ангиографией (СА) у больных СДС состоят в визуализации большего числа стенозированных сосудов и одновременной отчетливой визуализации воспалительных осложнений – ОМ, абсцессов мягких тканей и свищей [13]. Однако кМРА уступает СА в оценке дистальных расположенных сосудов, а также в ситуации критической ишемии. Тем не менее существует ряд публикаций о приоритетном использовании данной методики перед проведением процедур реваскуляризации у пациентов с ишемической или смешанной формами СДС и отказе в зарубежных медицинских центрах от применения рентгеновских методик [12].

Предоперационная кМРА оценивает проходимость артерий, наличие диффузной кальцификации дистальных сосудов и микроаневризм, состояние коллатерального кровотока и целевые сосуды для хирургического шунтирования [14]. Контрастная магнитно-резонансная ангиография также применяется для оценки уровня активности при остром течении стопы Шарко и мониторинга реакции на лечение с прогнозированием времени заживления раневых дефектов [1, 3]. Показатели диагностической эффективности кМРА превосходят показатели КТ-ангиографии и дуплексного ультразвукового сканирования сосудов стоп при СДС [13].

МР-ангиографическая семиотика осложненного течения СДС достаточно изучена на сегодняшний день. Так, в работах М. Zamyshvskaya и соавт. (2016) представлены данные о МР-визуализации кровоснабжения стоп при наличии внутрикостного гнойного воспалительного процесса, острой диабетической остеоартропатии, артерио-венозного шунтирования, описан характер распределения контрастного агента при повышении сосудистой проницаемости в зонах воспаления [15].

Достаточно подробно описана количественная оценка динамического контрастного усиления [13, 16]. Так, D. Liao и соавт. (2018), используя расширенную линейную модель Тафтса, провели оценку трех количественных параметров кМРА: константы переноса – K_{trans} , показателя скорости контраста – Кер, а также фракции объема внеклеточного внесо-

судистого пространства – V_e [16]. Указанные параметры показали статистическую значимость в дифференциальной диагностике стопы Шарко и ОМ при СДС, однако ограниченное количество пациентов и особенности постпроцессорной обработки не позволяют на данном этапе судить о возможности широкого применения количественной оценки МР-ангиографических данных в клинической практике.

Технологический прогресс сделал возможным проведение не только контрастных, но и бесконтрастных исследований сосудов периферических отделов нижних конечностей, которые основаны либо на увеличении, либо на уменьшении сигнала от тока крови. Так, в публикации N. Zhang и соавт. (2016) сделан вывод о возможности применения бесконтрастной МРА как безопасного и надежного скринингового инструмента для оценки состояния артерий стоп у пациентов с СД [17].

Однократная МРА с интервалом покоя (QISS) – это методика двумерной сбалансированной стационарной свободной прецессии, синхронизированная с электрокардиографией, имеющая преимущества и демонстрирующая высокую точность по сравнению с КТ-ангиографией и кМРА в диагностике критической ишемии нижних конечностей при СДС. Вариация данной модальности – QISS-MRA с маркировкой спинов артериальной крови (ASL) – это родственный метод, обладающий потенциалом для визуализации сосудов стоп из-за теоретически улучшенного подавления фона.

Так, A. Lam и соавт. (2020) подробно описали применение QISS-MRA и QISS ASL-MRA у пациентов с критической ишемией на фоне СДС, что не проводилось в более ранних исследованиях [18]. Авторы позиционируют указанные неконтрастные МР-методики как быстрые, относительно простые и вместе с тем высокоэффективные способы визуализации, нечувствительные к движениям пациента, пульсовой волне и особенностям кровотока, применимые в том числе при наличии выраженной диабетической нефропатии со снижением СКФ. При этом QISS-MRA рассматривается в качестве метода визуализации таргетных для выполнения шунтирования и реваскуляризации сосудов стоп. Применение более мощных аппаратов МРТ (3Т) и усовершенствование ряда технических аспектов могут улучшить данную МР-неконтрастную методику и способствовать ее внедрению в клиническую практику.

Диффузно-взвешенная МРТ при СДС

В период 2017–2020 гг. появились зарубежные публикации о применении диффузионно-взвешенной МРТ для выявления воспалительного процесса при СДС [12, 19, 20]. В публикации A.A.K. Abdel

Razek и S. Samir (2017) указано, что одним из преимуществ данной методики является возможность количественной оценки сигнала от измененных тканей стопы путем вычисления измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [19]. Показатели ИКД в области пораженной кости достоверно выше при острой диабетической нейроартропатии по сравнению с таковыми при ОМ. Так, диабетическая остеоартропатия связана с отеком костного мозга с относительно меньшим содержанием воспалительных клеток и более высокими значениями ИКД, а ОМ – с наличием микроорганизмов, воспалительных и отмерших клеток, следовательно, с последующей ограниченной диффузией и более низкими значениями ИКД. Однако диффузионно-взвешенная МРТ методика не исключает полностью сочетания остеоартропатии и ОМ, особенно на ранней стадии воспаления и при подостром течении нейроартропатии, что снижает показатели диагностической эффективности методики [19].

Использование МР-томографов напряженностью 3Т с новыми техническими аспектами, направленными на подавление перфузионных эффектов, могут повысить точность расчетов ИКД, способствуя улучшению качественной и количественной характеристики диффузионно-взвешенных изображений СДС [12]. При этом вопрос применения методики диффузионно-взвешенных изображений в клинической практике поднимать на данном этапе рано в связи с отсутствием стандартизации вычисления ИКД, субъективностью интерпретации полученных значений, техническими возможностями МР-оборудования, что требует более масштабного исследования либо метаанализа использования диффузионно-взвешенной МРТ при СДС.

Радионуклидная диагностика при СДС

Среди методов радионуклидной диагностики скинтиграфия с мечеными лейкоцитами расценивается как золотой стандарт лучевой диагностики ОМ при СДС с использованием в качестве радиоактивных меток ^{99m}Tc -НМРАО и In111 -оксима [1, 21]. Европейским обществом ядерной медицины (EANM) в 2018 г. с целью стандартизации процедуры мечения лейкоцитов были разработаны протоколы исследования и критерии интерпретации результатов метода, заключающиеся в сравнительной характеристике различной степени гиперфиксации радиофармпрепаратов (РФП) в различные контрольные точки (через 1, 3 и 20 ч) в зависимости наличия септического или асептического воспаления [22].

Сопутствующая остеоартропатия Шарко, приводящая к гиперфиксации РФП за счет повышенной

гемопоэтической активности костного мозга, вторичного по отношению к хроническому воспалению, способствует более низкой специфичности метода. Чтобы преодолеть это ограничение, предлагается выполнять дополнительно скинтиграфию костного мозга с использованием нанокolloидов [11]. В случае использования двойной методики описаны два диагностических критерия ОМ при артропатии Шарко: захват меченых лейкоцитов без соответствующей активности на изображениях при скинтиграфии костного мозга и пространственно неконгруэнтное распределение двух РФП [11, 23].

Основными причинами снижения специфичности данной методики являются низкое анатомическое пространственное разрешение, гиперфиксация меченых лейкоцитов в месте асептического воспаления в стопе Шарко и лейкопения [24]. Повысить специфичность скинтиграфии с мечеными лейкоцитами может сочетанное применение указанного метода с модальностью, высокоинформативной в плане изображения анатомических структур.

Влияние длительного лечения антибиотиками на чувствительность скинтиграфии с мечеными лейкоцитами все еще является предметом дискуссий. Судя по предварительным данным, допускается использование радиоактивно меченых лейкоцитов через 2 нед после окончания терапии даже при наличии ложноотрицательных результатов [1, 22].

В качестве альтернативы меченым лейкоцитам было предложено использовать моноклональные антитела (MoAbs) или фрагменты антител (Fab), направленных против специфических антигенов, экспрессируемые активированными гранулоцитами. Однако роль антител и Fab фрагментов в оценке осложненного течения СДС широко не изучена, стандартизованных протоколов сбора и интерпретации результатов исследований нет [11]. Новейшие исследования проведены для разработки высокоспецифичных биомолекул и новых агентов, поскольку бактериальная молекулярная визуализация может предоставить уникальную возможность для мониторинга лечения пациентов с СДС, осложненным инфекционными процессами.

В настоящее время у данной категории пациентов, согласно А.О. Ankrah и соавт. (2018), оцениваются результаты использования ряда изотопных индикаторов, например ^{18}F -FDS, ^{99m}Tc -UBI 29-41, ^{68}Ga -NOTA-UBI, которые не требуют манипуляций с кровью и способны дифференцировать воспалительные и инфекционные процессы с высокой специфичностью [25]. Однако чувствительность этих агентов требует дальнейшей оценки и подтверждения в более крупных клинических испытаниях, особенно

при хронических инфекциях с более низкой бактериальной нагрузкой [4].

Сцинтиграфия с мечеными антибиотиками, такими как ^{99m}Tc -ципрофлоксацин, может обеспечить индикацию инфекционного процесса и дифференцировать септическое и асептическое воспаление, однако данный РФП имеет более низкие показатели диагностической эффективности по сравнению с РФП с мечеными лейкоцитами, что, вероятно, связано с неспецифическим механизмом накопления. В 2019 г. группа исследователей во главе с N. Ahmed опубликовали результаты мечения ^{99m}Tc -цефтизоксима – цефалоспорины третьего поколения с широким, по сравнению с ципрофлоксацином, спектром действия [24].

J. Vouillarmet и соавт. (2017) сообщают об использовании однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) с мечеными лейкоцитами для прогнозирования ремиссии после 6- или 12-недельного курса антибиотикотерапии в случае безоперационного лечения ОМ стопы при СД [26]. Однако W.J. Jeffcoate, основывая свои выводы на ряде публикаций 2016–2017 гг. о сравнении эффективности клинического и инструментального мониторингов состояния пациентов с осложненным течением СДС, резюмирует, что применение данной гибридной методики может быть переоценено, а сам метод не оказывает большого влияния на повседневную клиническую практику [27].

По данным R. Ahluwalia и соавт. (2020), ОФЭКТ/КТ – полезный метод функциональной и структурной визуализации не только при подозрении на ОМ стопы, но и при подозрении на стопу Шарко [28]. Однако требуется более широкий и перспективный подход к изучению ОФЭКТ/КТ как метода выявления предикторов формирования стопы Шарко, особенно с учетом преимуществ перед МРТ в оценке структурных изменений, а также у пациентов, которым МРТ противопоказана [1].

Позитронно-эмиссионная томография при СДС

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) обеспечивает неинвазивное трехмерное изображение с более высокими пространственно-временным разрешением и чувствительностью по сравнению с ОФЭКТ и МРТ, а умеренная гипергликемия не влияет на диагностические характеристики ^{18}F -ФДГ [2, 29]. Недостатком метода является низкая специфичность. Кроме того, усвоение глюкозы может оставаться нарушенным в течение 3–4 мес после операции или травмы [4].

C. Ruiz-Bedoya и соавт. (2019) отмечают, что молекулярная визуализация класса бактерий в месте

инфекции способствует выбору соответствующей эмпирической антимикробной терапии [4]. Препарат, подобный ^{18}F -фтордезоксисорбитолу (^{18}F -ФДС), избирательно нацеленный на группу бактерий Enterobacteriaceae, можно использовать в сочетании с маркером визуализации широкого спектра действия (например, 11С-парааминобензойная кислота) для ПЭТ-индикации инфекции и дифференциации грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Учитывая преимущества ПЭТ перед визуализацией ОФЭКТ, рекомендуется изучить и разработать ПЭТ-эквиваленты индикаторов, потенциальных для визуализации инфекционных агентов. Использование радиометаллов, таких как ^{68}Ga , предлагает больше возможностей для мечения, особенно пептидов. Радионуклиды с более длительным периодом полураспада, такие как ^{64}Cu и ^{89}Zr , также могут стать хорошей альтернативой для мечения пептидов, которые в настоящее время маркируются ^{68}Ga . Эти относительно более длительно действующие радионуклиды обеспечат отсроченную визуализацию, являющуюся требованием для индикации инфекций, в том числе при СДС. Радиоиммунотерапия антибиотиками с использованием наночастиц, меченных новыми радионуклидами для доставки лекарственного препарата, может сократить продолжительность антибиотикотерапии и воздействовать на резистентные микроорганизмы [25].

Согласно С. Lauri и соавт. (2020), ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является альтернативой сцинтиграфии, однако на сегодняшний день отсутствует четкое определение критериев и стандартизация проведения данной гибридной методики [1]. Так, отдельные авторы отмечают меньшую чувствительность гибридной технологии в диагностике осложненного течения СДС по сравнению с МРТ, при этом специфичность и точность метода ПЭТ/КТ значительно выше МРТ-показателей [12].

Разработан полуколичественный анализ максимального стандартизованного значения поглощения (SUV_{max}) при выполнении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. С. Lauri и соавт. (2020) сообщают о статистически значимо более высоких значениях SUV_{max} при наличии ОМ на фоне СДС по сравнению с аналогичным показателем при наличии стопы Шарко и неосложненном течении СДС, что свидетельствует о значимости параметра SUV_{max} для дифференциальной диагностики указанных патологических процессов [23]. Хотя A.I.G. Diez и соавт. (2020) также сделали выводы о том, что показатель SUV_{max} может быть полезным параметром для дифференциации патологических процессов в стопе при СД, отдельные авторы не нашли статистически значимых отличий при

сравнении данного показателя у пациентов со стопой Шарко и ОМ [12].

По мере развития гибридных методик стали появляться публикации о возможностях применения ПЭТ/МРТ в оценке состояния костного мозга и мониторинга течения заболевания у пациентов с СДС с последующей перспективой решения проблемы дифференцировки поражения мягкотканых и костных структур [12]. A.W.J.M. Glaudemans и соавт. (2019) считают, что ПЭТ/МРТ по сравнению с ПЭТ/КТ повысит точность диагностики инфекции стоп за счет улучшения дифференцирования собственно ОМ и мягкотканых инфекций [30]. Изучена потенциальная возможность получения гибридных изображений ОФЭКТ/МРТ с использованием программного обеспечения рабочих станций [31].

В единичных зарубежных статьях описываются различные подходы к количественной/полуколичественной оценке визуальных данных у пациентов с СДС и создании клиничко-диагностических шкал. Вариант балльной системы МР-исследования пациентов со стопой Шарко представлен L. Meacock и соавт. в 2017 г. В основу представленной полуколичественной шкалы легли такие МР-симптомы, как отек костного мозга и наличие перелома пораженной кости [32].

В диагностической практике В.Д. Удодовым запатентована и описана балльная система оценки программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ у пациентов с СДС и подозрением на наличие ОМ, которая на данном этапе является оригинальной [31]. Данная балльная система включает в себя ряд МР-симптомов воспалительных процессов при СДС и два сцинтиграфических симптома на основании результатов сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами. По результатам ROC-анализа получено пороговое значение наличия ОМ на фоне СДС при сумме баллов имеющих визуальных симптомов более 12. Данный количественный критерий является высокоспецифичным и чувствительным и может стать перспективным в клиничко-диагностической оценке стоп у пациентов данной категории.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ПЕРФУЗИИ ТКАНЕЙ ПРИ СДС

Существенной проблемой у пациентов с СД является нарушение перфузии тканей и как следствие – эндотелиальная дисфункция, капиллярная микроангиопатия и критическая ишемия нижних конечностей [4, 33]. Для таргетного лечения ишемических незаживающих язв стопы необходима ангиосомно направленная реваскуляризация, которая приводит к значительно более высоким темпам заживления ран

и снижению риска ампутаций крупных конечностей у пациентов с заболеваниями периферических артерий (ЗПА) [34].

В работе J.L. Alvelo и соавт. (2018) для визуализации перфузии путем ОФЭКТ/КТ описано использование ^{99m}Tc -тетрофосмина. Метод продемонстрировал возможность качественной и количественной оценки микроциркуляции стоп в покое с возможностью обнаруживать дефекты перфузии в участках, содержащих незаживающие язвы стопы у пациентов с критической ишемией нижних конечностей и ЗПА [33]. Следует отметить, что ^{99m}Tc -сестамиби, используемый в кардиологии, также показал высокую информативность и определенные преимущества на доклиническом и клиническом уровнях исследования в диагностике ЗПА и был рассмотрен как альтернатива ^{99m}Tc -тетрофосмину в будущих исследованиях [33].

Независимо от предыдущих ученых исследовательская группа во главе с Т.Н. Chou в 2020 г. разработала и опубликовала данные о целесообразности использования ОФЭКТ/КТ для количественной оценки перфузии ангиосом, а также как дополнительного метода применительно к рентгеновской ангиографии, измерению лодыжечно-плечевого и пальце-плечевого индексов у пациентов с СД и критической ишемией конечностей с запланированной реваскуляризацией нижних конечностей [35].

Высокоэффективным методом абсолютной оценки перфузии стоп у больных СД является бесконтрастная МРТ. Результаты Н.Н. Chen и соавт. (2018) говорят о том, что описание данной МРТ через показатели микрососудистого поражения артерий позволят лучше понять патофизиологию происходящих изменений в тканях [36].

В работе J. Zheng и соавт. (2016) опубликованы данные о возможностях построения неконтрастных МРТ-перфузионных ангиосомальных карт стоп у здоровых лиц и пациентов с СД [37]. Измерения перфузии стоп проводились во время физической нагрузки. В результате по данным бесконтрастной МРА были отчетливо визуализированы региональные различия перфузии мышц стопы в выделенных ангиосомах. У пациентов с СД перфузия при физической нагрузке была статистически значительно ниже, чем у здоровых добровольцев. Та же группа исследователей, но уже во главе М. Edalati, в 2019 г. опубликовала расширенную версию оценки МР-перфузии стоп с использованием спиновой маркировки артериальной крови (ASL) [38]. Авторами установлено, что резерв МР-перфузии стопы у больных СД был достоверно ниже, чем у больных без диабета. Вторым важным моментом явилось статистически значимое снижение МР-перфузии мышц околозвен-

ной анатомической области как в покое (резерв), так и при физической нагрузке по сравнению с удаленными от диабетической язвы участками стопы.

Таким образом, авторы подтверждают и описывают ангиосомальную теорию кровоснабжения стоп и ее влияние на течение СДС, однако ввиду небольшой выборки случаев требуются дополнительные экспериментально-клинические исследования для подтверждения полученных результатов. Главным акцентом данного исследования, помимо влияния ангиосомной теории, является тот факт, что перфузионный резерв мышц вокруг заживших язв при СДС был значимо выше такового при длительно незаживающей язве стоп, что является обоснованием перспективы дальнейшего исследования МР-перфузионных резервов скелетных мышц в качестве предикторов заживления раневых дефектов стоп при СДС [38].

Несмотря на первоначальный успех ангиосомной реваскуляризации, до 54% язв стопы нельзя однозначно отнести к конкретной ангиосоме из-за двойного кровоснабжения. Недавние исследования тканей стоп в ближнем инфракрасном диапазоне предоставили возможность рассматривать отображение насыщения тканей стопы кислородом (StO_2) как модифицированную ангиосомную теорию. Было замечено, что эта новая «ангиосома» больше, чем традиционная ангиосомная модель, подходит для обнаружения ишемических кожных участков, ассоциированных с язвами стопы. Исследования оксигенации тканей у больных СД нашло продолжение в оценке оксиметрии скелетных мышц [37].

Проведена оценка микроциркуляции на основе МРТ для измерения фракции экстракции кислорода скелетных мышц (ЭФОСМ) стопы при СДС и сравнение двух ангиосомных моделей – классической и оксиметрической. Результаты показали, что абсолютное среднее значение ЭФОСМ в состоянии покоя у пациентов с СДС выше, чем у здоровых людей. Это различие может быть связано со снижением перфузии тканей у этих пациентов и, следовательно, потребность тканей в кислороде должна удовлетворяться за счет увеличения экстракции кислорода даже в состоянии покоя. Клинически важным моментом является увеличение у здоровых добровольцев ЭФОСМ при переходе из состояния покоя к физической нагрузке, нежели у пациентов с СДС при оценке аналогичных ангиосом. Стоит отметить, что оксиметрическая ангиосомная модель стопы позволяет напрямую определять области с низким или высоким содержанием кислорода, доставляемого через одну или несколько артерий стоп. Такое распределение ангиосом может быть более подходящим для па-

циентов с диабетом, поскольку нарушение местной микроциркуляции является частым и клинически важным аспектом для пациентов с СД, даже без obstructивного стеноза периферических артерий, отражаемого классической ангиосомной теорией [38].

BOLD-неинвазивная функциональная МРТ – метод для оценки динамических изменений оксигенации скелетных мышечных тканей, что отражает изменения объемного кровотока, особенно в микроциркуляторном русле. Способность метода выявлять сосудистые аномалии стопы может быть особенно ценна у пациентов с макро- и микрососудистыми заболеваниями [39].

Несмотря на широкое развитие контрастных и внедрение бесконтрастных методик МР-исследования кровотока при СДС, большинство научных публикаций до сих пор ограничиваются определением сосудистой проходимости. Другие аспекты кровотока изучаются крайне ограниченно, и полученных данных недостаточно для формулирования надежных выводов. Следовательно, сохраняется необходимость продолжения изучения возможностей МРА, в том числе МР-перфузии применительно к пациентам с СДС.

ДРУГИЕ НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРЕДИКТОРЫ АМПУТАЦИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С СДС

Относительная простота и доступность нелучевых неинвазивных методов диагностики СДС и прогнозирования его течения способны обеспечить возможность их использования врачом непосредственно во время консультации пациента, а также самими пациентами с СД для ежедневного мониторинга и контроля состояния стоп. Среди данных методов можно выделить мониторинг таких показателей, как артериальное давление нижних конечностей, подошвенные температура и давление, изменение походки. Также интерес вызывают комплексные биосенсорные системы, призванные проводить оценку и (или) мониторинг наличия разного рода маркеров неблагоприятного прогноза при СДС, в частности металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. Помимо вышеперечисленного, отдельным перспективным направлением изучения является оценка микробиома и микрофлоры ран при СДС с целью диагностики и выбора тактики ведения пациентов.

Мониторинг артериального давления и кровотока в нижних конечностях

Высокую клиническую значимость в оценке состояния пациентов с СДС показала оценка таких физиологических параметров, как артериальное дав-

ление и кровоток в нижних конечностях. В систематическом обзоре R.O. Forsythe и соавт. (2020) рассматривалась эффективность шести неинвазивных клинических тестов для прогнозирования вероятности заживления раны или риска ампутации при СДС. Исследователями были выделены четыре признака, показавшие наибольшую точность в оценке степени снижения перфузии нижних конечностей, что в свою очередь является важным показателем высокого риска ампутации: лодыжечное давление < 50 мм рт. ст., лодыжечно-плечевой индекс $< 0,5$, артериальное давление в пальцах ног < 30 мм рт. ст., а также транскутанное напряжение кислорода < 25 мм рт. ст.

Однако в этом же исследовании были выделены и благоприятные признаки, обнаружение которых указывало на более высокую вероятность заживления ран СДС. К категории показателей благоприятного исхода были отнесены: кожное перфузионное давление ≥ 40 мм рт. ст., артериальное давление в пальцах ног ≥ 30 мм рт. ст., транскутанное напряжение кислорода ≥ 25 мм рт. ст. Перспективно использовать результаты данных неинвазивных тестов в комплексе с другими клиническими предикторами для выбора тактики дальнейшего ведения пациентов – варианта консервативного лечения, детальной оценки нарушения перфузии с возможной последующей реваскуляризацией или хирургического лечения [40].

Мониторинг подошвенной температуры

Оценка температуры подошвенной поверхности стопы показала себя как перспективный метод прямой оценки состояния кровотока нижних конечностей с целью раннего выявления очаговых поражений последних. Установлено, что повышение подошвенной температуры происходит в результате повторяющейся нагрузки на стопу и воспалительных изменений, в частности ферментативного аутолиза [41].

В исследовании J. Golledge и соавт. (2020) показано, что мониторинг температуры подошвенной поверхности стопы с помощью портативного инфракрасного термометра на ежедневной основе эффективен для предотвращения впервые возникающей или рецидивирующей язвы [42]. Наиболее эффективным оказался показатель разницы температуры между симметричными областями разноименных стоп ($2,2$ °C), в то время как абсолютные значения температуры и сравнение температуры между областями одноименной стопы – нет. Однако, несмотря на доказанную эффективность, этот метод не получил широкого прикладного значения. Причины этого не совсем ясны, но, вероятно, объясняются сложностями для ежедневного использования и, как следствие, низкой приверженностью пациентов к та-

кому методу удаленного контроля. Для преодоления настоящего барьера предлагаются инновационные и эргономичные модели: напольные коврики для портативной термографии, носки и стельки со встроенными инфракрасными датчиками, портативные инфракрасные камеры для мобильного телефона с возможностью непрерывного мониторинга изменения показателей и передачи данных лечащему врачу [42, 43].

Возвращаясь к вопросам комплаенса, все больше фокус исследователей смещается на комплексные многофункциональные устройства. В частности, разрабатываются температурные датчики, которые могут быть встроены в ортопедическую обувь для диабетической стопы, что позволяет измерить не только качество разгрузки стопы, но и регулярность ее ношения [44].

Таким образом, наибольшее внимание уделяется вопросам разработки комплексных сенсоров с возможностью удаленного мониторинга показателей, что обусловлено повышенным вниманием как к вопросам телемедицины (с учетом настоящей эпидемиологической обстановки), так и к вопросам приверженности пациентов к своевременным методам диагностики и лечения.

Мониторинг подошвенного давления

Давление, градиенты давления, напряжение сдвига, а также пиковое подошвенное давление – это группа механических параметров, характеризующих нагрузку, которые вносят значительный вклад в образование язвенных дефектов. В связи с чем ключевым моментом в ведении пациентов с СДС является использование разгрузочных устройств и специализированной обуви, изготовленной индивидуально в соответствии с особенностями стопы отдельного пациента. В частности, одним из важнейших целевых показателей было установлено снижение пикового подошвенного давления до менее 25%, что оказывает значительный вклад в профилактику возникновения ран при СДС [43, 44].

Мониторинг подошвенного давления проводится с помощью прижимных пластин или стелек со встроенными датчиками в условиях медицинских центров, однако некоторые из существующих устройств – Pedar® (Novel, Германия) и F-Scan® (Tekscan Inc., США), SurroSense Rx (Orpyx Medical Technologies, Канада) позволяют отследить, насколько специализированная ортопедическая обувь эффективна для снижения пикового подошвенного давления в амбулаторных условиях [45].

Ряд прототипов способен предупреждать пользователя о длительном повышении давления (более

35–50 мм рт. ст. и 15 мин) в определенной области стопы с помощью звукового сигнала, а также оценивать степень последующей разгрузки стопы [46]. Сегодня эти системы используются преимущественно в исследовательских целях, но не интегрированы в клиническую практику. Долгосрочный мониторинг подошвенного давления с возможностью предоставления обратной связи при возникновении «тревожных уровней» является многообещающим направлением и, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Мониторинг изменения походки

Известно, что для пациентов с диабетической полинейропатией характерно нарушение походки, что также способствует изменению подошвенного давления и повышенному риску образования язв [47]. Наибольшую проблему вызывает объективизация данных об изменении походки, так как самим пациентом субъективно могут быть пропущены порой даже выраженные нарушения двигательной активности. В связи с этим на данный момент уже разработаны и апробируются съемные устройства для удаленного мониторинга за паттерном шага [48]. На следующем этапе эти данные могут быть использованы для разработки обучающих программ с применением систем искусственного интеллекта для коррекции нарушений походки. Так, к примеру, компанией Samsung была создана мехатронная система улучшения походки (Gait-Enhancing Mechatronic System, GEMS) для перераспределения давления стопы и снижения риска образования язвенных дефектов [49].

Биосенсорные системы

Оценка раневого ложа на сегодняшний день в значительной степени зависит от субъективной интерпретации без использования объективных инструментов. Использование матричных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) в качестве биомаркеров при СДС все больше привлекает внимание исследователей.

На сегодняшний день не существует подходящего устройства, которое бы *in situ* использовало объективный количественный индекс для определения степени тяжести поражения хронических язв, а также необходимости хирургического лечения (в особенности, когда пациент не находится в стационаре, отсроченное хирургическое лечение часто приводит к ухудшению состояния ран). При обострении раневого процесса наблюдается повышенная экспрессия ММП-2 и -9, которые рассматриваются в качестве маркеров активного воспалительного процесса.

S. Kang и соавт. (2019) описывают гидрогелевое биосенсорное устройство для обнаружения экспрессии матричных металлопротеиназ в раневом экссудате, что позволяет оценить степень тяжести язвенного дефекта и своевременно провести хирургическое вмешательство. Механизм работы данной модели биосенсора следующий: при иммобилизации флуоресцентного пептида, расщепляемого специфической металлопротеиназой, ее количество можно измерить по увеличению флуоресценции гидрогелевой подложки [50].

Научным коллективом из Бангкока (2018) были описаны изменения уровней ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1 методом ELISA во время заживления диабетических язв. Авторы пришли к выводу, что уровень ММП-9, ММП-1 и ТИМП-1 может быть использован в качестве потенциального скринингового теста во время первого визита пациента. Предлагаемая авторами система – *scoring system* – позволяет на клиническом этапе разделить пациентов на две прогностические группы: *good healer* и *poor healer*. Это может помочь корректно определить дальнейшую тактику лечения. Кроме того, проводится параллель с темой высокоселективных перевязочных материалов: предполагается, что высокоселективные перевязочные материалы с использованием компонентов, снижающих экспрессию вышеуказанных маркеров воспаления, будут эффективны для диабетических язв, которые трудно поддаются стандартному лечению [51].

Другой перспективной технологией является система многомерной идентификации белков методом MS/MS в образцах ткани. При помощи данной технологии был проанализирован белковый состав экссудатов стопы пациентов с диабетической стопой. Исследование показало, что количество металлопротеиназ ММП-1, ММП-2 и ММП-8 было значимо повышено; также оказались гиперэкспрессированы белки с антиангиогенными свойствами, такие как коллагены CO15A1 и CO18A1 [52].

В исследовании J.I. Jones и соавт. (2019) отмечена избыточная активация ММП-8 и ММП-9 в диабетических ранах у мышей и людей, причем ММП-9 была ассоциирована с более длительным заживлением диабетических ран, тогда как экспрессия ММП-8 оказалась, наоборот, благоприятным фактором прогноза заболевания [53].

Говоря о других биомолекулах, играющих ключевую роль в процессе заживления хронических язв, нельзя не упомянуть факторы роста, в частности EGF, bFGF, VEGF, PDGF, IGF. Известно, что уровень вышеуказанных факторов роста в ране значительно снижается при СДС. Это терапевтически оправдывает их использование в качестве лекарственных

средств для наружного применения. Барьером здесь выступает низкая стабильность данных биомолекул *in vivo*, обусловленная деградацией под воздействием тканевых протеаз в раневом ложе. В данном контексте многообещающим направлением представляется разработка систем доставки лекарственных средств с замедленным высвобождением: твердые липидные наночастицы, наноструктурированные липидные носители, полимерные микросферы и наносферы, гидрогели, нановолокнистые каркасы. Множество исследований в последние десятилетия подтверждает их высокую терапевтическую эффективность [54].

Микробиом

Микробиом представляет собой совокупность сосуществующих с организмом хозяина бактерий, вирусов, одноклеточных эукариот и других микроорганизмов. Их присутствие создает сложную систему физиологически и метаболически взаимосвязанных процессов, влияющих на жизнедеятельность человека. Большое значение имеет изучение микробиома участков ран на язвах при СДС. Выявление различных бактериальных штаммов при СДС играет важную роль в прогнозе заболевания. Язвенные поражения могут быть колонизированы различными аэробными и анаэробными бактериями в зависимости от различных факторов.

При поверхностных язвах микробиом в основном состоит из грамположительных кокков, включая *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, β-гемолитические стрептококки или коагулазонегативные стафилококки. Пациенты с более глубокими язвами могут быть инфицированы энтерококками, псевдомонадами или анаэробными бактериями [55].

Одним из современных методов изучения бактериального многообразия образцов тканей является метод культуромики. Данный метод предполагает использование крупномасштабных условий культивирования бактериальных штаммов с последующей детальной идентификацией колоний при помощи матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ) или 16S рибосомальной РНК полимеразной цепной реакции. Данный метод позволяет идентифицировать все бактериальные штаммы в образце вплоть до минимально присутствующих, в результате чего был детально определен и описан весь микробиом кожных поражений при СДС. Авторами обнаружено крайне высокое бактериальное разнообразие, а именно 53 вида бактерий в ране диабетической стопы. Детальный анализ бактериального разнообразия в каждом конкретном клини-

ческом случае позволит более тщательно подойти к подбору антибактериальной терапии, однако данное направление требует дальнейшего изучения.

Многие исследования показывают, что преобладающим бактериальным штаммом в ткани раны диабетической стопы является золотистый стафилококк. С одной стороны, установлено, что его наличие при инфекции диабетической стопы ассоциировано с худшим прогнозом; с другой стороны, присутствие в ране *E. faecalis* достоверно коррелирует с лучшим заживлением ран. Отмечено, что ряд факторов влияет на факт установления доминирующего бактериального штамма, который может быть разнообразным и имеет множество факторов влияния, в частности: демографические характеристики, личная гигиена, степень тяжести поражения, гликемический контроль, текущее или предыдущее лечение антибиотиками. Кроме того, высокое влияние также оказывает используемый для идентификации бактерий метод лабораторного исследования [56].

М. Malone и соавт. в 2017 г. провели исследование, используя секвенирование ДНК с целью анализа микробиоты ткани ран при СДС. Авторы рассматривали группы пациентов, которым назначалась направленная антимикробная терапия в соответствии с результатами стандартного культурального метода. По результатам исследования не найдено значимых различий в составе микробиома у пациентов с успешной терапией и тех, у кого не было эффекта от лечения, что ставит под сомнение клиническую значимость стандартного культурального метода определения бактериальных штаммов раны при СДС [57].

В другой работе группы авторов J.U. Park и соавт. в 2019 г. также был применен метод ДНК секвенирования, при этом сравнению подвергались микробиота нормальной кожи и язвенного дефекта при СДС. Важной находкой оказался факт того, что общее разнообразие бактериальной флоры было значительно более скудным в ткани ран диабетической стопы. Предполагается, что доминирующее развитие условно-патогенной флоры и локальное воспаление являются взаимопотенцирующими факторами, вызывающими более неблагоприятный клинический исход. Кроме того, отмечается, что в условиях хронического воспаления язвенных дефектов происходит значимое развитие анаэробной флоры, особенно в глубоких слоях раны, что, в свою очередь, является важной причиной неблагоприятного клинического исхода. Также установлено, что в ткани неизменной кожи преобладающими видами бактерий являются актинобактерии, стафилококки, коринебакте-

рии и пропионибактерии, в то время как в язвенных дефектах обнаружено преобладание анаэробов, бактерий, энтерококков, а также псевдомонад [58].

Сводные данные относительно состава бактериальной флоры в ткани нормальной кожи и ткани язв диабетической стопы приведены в таблице [58].

Таблица

Характеристика микробиома диабетических язв			
Показатель	Грамположительные бактерии	Грамотрицательные бактерии	Анаэробы
Преобладающие штаммы в язвах диабетической стопы	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA и MRSA). <i>Streptococcus pyogenes</i> (бета-гемолитический)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Streptococcus pyogenes</i> (бета-гемолитический). <i>Proteus</i> (разные виды)	Бактерии родов <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Clostridium</i>
Локализация бактерий в язве	Поверхностные слои раны	Поверхностные слои раны	Глубокие слои раны
Частота выявления при СД	Непреобладающий тип бактерий	Преобладающий тип бактерий	Присутствуют

Примечание. MSSA – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк, MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром диабетической стопы и его осложнения представляют собой частую клиническую проблему, а промедление с постановкой точного диагноза может привести к увеличению осложнений у пациента, включая ампутацию. Ключевые вопросы, касающиеся диагностики инфекции стоп, ее локализации и распространения, типа возбудителя и ответа на лечение, все еще до конца не решены, поскольку точная идентификация и дифференциация различных типов СДС по-прежнему представляют собой проблему для клиницистов.

Систематизированные в данной статье специальные методы предоставления ценной информации о СДС и его осложнениях способствуют лучшему пониманию течения данного заболевания. Обращение к мультимодальной визуализации и мультидисциплинарный клинико-диагностический подход, по мнению авторов, являются обязательными для того, чтобы спланировать наиболее подходящую терапевтическую стратегию для отдельного пациента с указанным синдромом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Lauri C., Leone A., Cavallini M., Signore A., Giurato L., Uccioli L. Diabetic foot infections: the diagnostic challenges. *J. Clin. Med.* 2020;9(6):1779. DOI: 10.3390/jcm9061779.
- Llewellyn A., Kraft J., Holton C., Harden M., Simmonds M. Imaging for detection of osteomyelitis in people with diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Radiol.* 2020;131:109215. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109215.
- Chantelaua E.A., Antoniou S., Zweck B., Haage P. Follow up of MRI bone marrow edema in the treated diabetic Charcot foot – a review of patient charts. *Diabet. Foot Ankle.* 2018;9(1):1466611. DOI: 10.1080/2000625X.2018.1466611.
- Ruiz-Bedoya C.A., Gordon O., Mota F. et al. Molecular imaging of diabetic foot infections: new tools for old questions. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(23):5984. DOI: 10.3390/ijms20235984.
- Massel D.H., Jenkins N.W., Rush A.J. 3rd et al. MRI and clinical risk indicators for osteomyelitis. *Foot and Ankle Specialist.* 2014;14(5):415–426. DOI: 0.1177/1938640020921572.
- Duryea D., Bernard S., Flemming D., Walker E., French C. Outcomes in diabetic foot ulcer patients with isolated T2 marrow signal abnormality in the underlying bone: should the diagnosis of «osteitis» be changed to «early osteomyelitis»? *Skeletal Radiol.* 2017;46(10):1327–1333. DOI: 10.1007/s00256-017-2666-x.
- Jang Y.H., Park S., Park Y.U., Kwack K.S., Jeon S.W., Lee H.Y. Multivariate analyses of MRI findings for predicting osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Acta Radiol.* 2020;61(9):1205–1212. DOI: 10.1177/0284185119897351.
- Kotecha H.M., Lo H.S., Vedantham S., Shin H., Cerniglia C.A. Abbreviated MRI of the foot in patients with suspected osteomyelitis. *Emerg. Radiol.* 2020;27(1):9–16. DOI: 10.1007/s10140-019-01722-y.
- La Fontaine J., Bhavan K., Jupiter D., Lavery L.A., Chhabra A. Magnetic resonance imaging of diabetic foot osteomyelitis: imaging accuracy in biopsy-proven disease. *J. Foot Ankle Surg.* 2021;60(1):17–20. DOI: 10.1053/j.jfas.2020.02.012
- Jbara M., Gokli A., Beshai S. et al. Does obtaining an initial magnetic resonance imaging decrease the reamputation rates in the diabetic foot? *Diabet. Foot Ankle.* 2016;7:31240. DOI: 10.3402/dfa.v7.31240.
- Lauri C., Glaudemans A.W.J.M., Signore A. Leukocyte imaging of the diabetic foot. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(12):1270–1276. DOI: 10.2174/1381612824666180227094116.
- Diez A.I.G., Fuster D., Morata L. et al. Comparison of the diagnostic accuracy of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI with 18F-FDG PET/CT to differentiate osteomyelitis from Charcot neuro-osteoarthropathy in diabetic foot. *Eur. J. Radiol.* 2020;132:109299. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109299.
- Çıldag M.B., Ertuğrul M.B., Köseoğlu Ö.F., Armstrong D.G. A Factor increasing venous contamination on bolus chase three-dimensional magnetic resonance imaging: Charcot neuroarthropathy. *J. Clin. Imaging Sci.* 2018;8:13. DOI: 10.4103/jcis.JCIS_77_17.
- Uccioli L., Meloni M., Izzo V., Giurato L., Merolla S., Gandini R. Critical limb ischemia: current challenges and future

- prospects. *Vasc. Health Risk Manag.* 2018;14:63–74. DOI: 10.2147/VHRM.S125065.
15. Zamyshevskaya M., Zavadvovskaya V., Zorkaltsev M., Udodov V., Grigorev E. 3D DCE-MRA of pedal arteries in patients with diabetes mellitus. *Journal of Physics Conference Series.* 2016;677(1):012010. DOI: 10.1088/1742-6596/677/1/012010
16. Liao D., Xie L., Han Y. et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for differentiating osteomyelitis from acute neuropathic arthropathy in the complicated diabetic foot. *Skeletal Radiol.* 2018;47(10):1337–1347. DOI: 10.1007/s00256-018-2942-4.
17. Zhang N., Fan Z., Luo N. et al. Noncontrast MR angiography (MRA) of infragenual arteries using flow-sensitive dephasing (FSD)-prepared steady-state free precession (SSFP) at 3.0 Tesla: comparison with contrast-enhanced MRA. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2016;43(2):364–372. DOI: 10.1002/jmri.25003.
18. Lam A., Perchyonok Y., Ranatunga D. et al. Accuracy of non-contrast quiescent-interval single-shot and quiescent-interval single-shot arterial spin-labelled magnetic resonance angiography in assessment of peripheral arterial disease in a diabetic population. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2020;64(1):35–43. DOI: 10.1111/1754-9485.12987.
19. Abdel Razek A.A.K., Samir S. Diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging in differentiation of diabetic osteoarthropathy and osteomyelitis in diabetic foot. *Eur. J. Radiol.* 2017;89:221–225. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.02.015.
20. Eren M.A., Karakaş E., Torun A.N., Sabuncu T. The Clinical value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in diabetic foot infection. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* 2019;109(4):277–281. DOI: 10.7547/17-066.
21. Lauri C., Tamminga M., Glaudemans A.W.J.M. et al. 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. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1111–1120. DOI: 10.2337/dc17-0532.
22. Signore A., Jamar F., Israel O., Buscombe J., Martin-Comin J., Lazzeri E. Clinical indications, image acquisition and data interpretation for white blood cells and anti-granulocyte monoclonal antibody scintigraphy: an EANM procedural guideline. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018;45(10):1816–1831. DOI: 10.1007/s00259-018-4052-x.
23. Lauri C., Glaudemans A.W.J.M., Campagna G. et al. Comparison of White Blood Cell Scintigraphy, FDG PET/CT and MRI in Suspected Diabetic Foot Infection: Results of a Large Retrospective Multicenter Study. *J. Clin. Med.* 2020;9(6):1645. DOI: 10.3390/jcm9061645.
24. Ahmed N., Fatima S., Saeed M.A., Zia M., Irfan Ullah J. 99m Tc-ceftizoxime: synthesis, characterization and its use in diagnosis of diabetic foot osteomyelitis. *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 2019;63(1):61–68. DOI: 10.1111/1754-9485.12841.
25. Ankrah A.O., Klein H.C., Elsinga P.H. New imaging tracers for the infected diabetic foot (nuclear and optical imaging). *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(12):1287–1303. DOI: 10.2174/1381612824666180227094454.
26. Vouillarmet J., Moret B., Morelec I., Michon P., Dubreuil J. Application of white blood cell SPECT/CT to predict remission after a 6 or 12 week course of antibiotic treatment for diabetic foot osteomyelitis. *Diabetologia.* 2017;60(12):2486–2494. DOI: 10.1007/s00125-017-4417-x.
27. Jeffcoate W.J. Osteomyelitis of the foot: non-surgical management, SPECT/CT scanning and minimizing the duration of antibiotic use. *Diabetologia.* 2017;60(12):2337–2340. DOI: 10.1007/s00125-017-4429-6.
28. Ahluwalia R., Bilal A., Petrova N. et al. The role of bone scintigraphy with SPECT/CT in the characterization and early diagnosis of stage 0 Charcot neuroarthropathy. *J. Clin. Med.* 2020;9(12):4123. DOI: 10.3390/jcm9124123.
29. Yang H., Zhuang H., Rubello D., Alavi A. Mild-to-moderate hyperglycemia will not decrease the sensitivity of 18F-FDG PET imaging in the detection of pedal osteomyelitis in diabetic patients. *Nucl. Med. Commun.* 2016;37(3):259–262. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000434.
30. Glaudemans A.W.J.M., Jutte P.C., Cataldo M.A. et al. Consensus document for the diagnosis of peripheral bone infection in adults: a joint paper by the EANM, EBJS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019;46(4):957–970. DOI: 10.1007/s00259-019-4262-x.
31. Удодов В.Д., Зоркальцев М.А., Завадовская М.А. и др. Гибридная ОФЭКТ/МРТ в диагностике синдрома диабетической стопы. *Медицинская визуализация.* 2016;2:36–42.
32. Meacock L., Petrova N.L., Donaldson A. et al. Novel semi quantitative bone marrow oedema score and fracture score for the magnetic resonance imaging assessment of the active Charcot foot in diabetes. *J. Diabetes Res.* 2017;2017:8504137. DOI: 10.1155/2017/8504137.
33. Alvelo J.L., Papademetris X., Mena-Hurtado C. et al. Radiotracer imaging allows for noninvasive detection and quantification of abnormalities in angiosome foot perfusion in diabetic patients with critical limb ischemia and nonhealing wounds. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2018;11(5):e006932. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006932
34. Mahendra M., Singh R. Diagnostic accuracy and surgical utility of MRI in complicated diabetic foot. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11(7):RC01–RC04. DOI: 10.7860/JCDR/2017/25902.10154.
35. Chou T.H., Atway S.A., Bobbey A.J., Sarac T.P., Go M.R., Stacy M.R. SPECT/CT imaging a noninvasive approach for evaluating serial changes in angiosome foot perfusion in critical limb ischemia. *Adv. Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(3):103–110. DOI: 10.1089/wound.2018.0924
36. Chen H.J., Roy T.L., Wright G.A. Perfusion measures for symptom severity and differential outcome of revascularization in limb ischemia: preliminary results with arterial spin labeling reactive hyperemia. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2018;47(6):1578–1588. DOI: 10.1002/jmri.25910.
37. Zheng J., Muccigrosso D., Zhang X. et al. Oximetric angiosome imaging in diabetic feet. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2016;44(4):940–946. DOI: 10.1002/jmri.25220.
38. Edalati M., Hastings M.K., Muccigrosso D. et al. Intravenous contrast-free standardized exercise perfusion imaging in diabetic feet with ulcers. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2019;50(2):474–480. DOI: 10.1002/jmri.26570.
39. Stacy M.R., Qiu M., Papademetris X. et al. Application of BOLD Magnetic Resonance Imaging for Evaluating Regional Volumetric Foot Tissue Oxygenation: A Feasibility

- Study in Healthy Volunteers. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2016;51(5):743–749. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.02.008.
40. Forsythe R.O., Apelqvist J., Boyko E.J. et al. Performance of Prognostic Markers in the Prediction of Wound Healing or Amputation among Patients with Foot Ulcers in Diabetes: A Systematic Review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2020;36(Suppl.1):e3278. DOI: 10.1002/dmrr.3278.
 41. Lung C.W., Wu F.L., Liao F., Pu F., Fan Y. et al. Emerging technologies for the prevention and management of diabetic foot ulcers. *J. Tissue Viability.* 2020;29(2):61–68. DOI: 10.1016/j.jtv.2020.03.003.
 42. Golledge J., Fernando M., Lazzarini P. et al. The potential role of sensors, wearables and telehealth in the remote management of diabetes-related foot disease. *Sensors.* 2020;20(16):4527. DOI: 10.3390/s20164527.
 43. Bus S.A., Lavery L.A., Monteiro-Soares M. et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020;36(Suppl.1):e3269. DOI: 10.1002/dmrr.3269.
 44. Lung C.W., Hsiao-Weckler E.T., Burns S., Lin F., Jan Y.K. Quantifying dynamic changes in plantar pressure gradient in diabetics with peripheral neuropathy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2016;4:54. DOI: 10.3389/fbioe.2016.00054.
 45. Bus S.A., Maas J.C., Otterman N.M. Lower-extremity dynamics of walking in neuropathic diabetic patients who wear a forefoot-offloading shoe. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon).* 2017;50:21–26. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2017.10.003
 46. Abbott C.A., Chatwin K.E., Foden P. et al. Innovative intelligent insole system reduces diabetic foot ulcer recurrence at plantar sites: a prospective, randomised, proof-of-concept study. *Lancet Digit Health.* 2019;1(6):e308–e318. DOI: 10.1016/S2589-7500(19)30128-1.
 47. Fernando M.E., Crowther R.G., Lazzarini P.A. et al. Gait in people with nonhealing diabetes-related plantar ulcers. *Phys. Ther.* 2019;99(12):1602–1615. DOI: 10.1093/ptj/pzz119.
 48. Brodie M.A., Okubo Y., Annegarn J., Wieching R., Lord S.R., Delbaere K. Disentangling the health benefits of walking from increased exposure to falls in older people using remote gait monitoring and multi-dimensional analysis. *Physiol. Meas.* 2017;38(1):45–62. DOI: 10.1088/1361-6579/38/1/45
 49. Lee S.H., Lee H.J., Chang W.H. et al. Gait performance and foot pressure distribution during wearable robot-assisted gait in elderly adults. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2017;14(1):123. DOI: 10.1186/s12984-017-0333-z.
 50. Kang S., Cho H., Jeon D. et al. A Matrix metalloproteinase sensing biosensor for the evaluation of chronic wounds. *Bio. Chip. J.* 2019;13:323–332. DOI: 10.1007/s1206-019-3403-4.
 51. Luanraksa S., Jindatanmanusan P., Boonsiri T., Nimmanon T., Chaovanalikit T., Arnutti P. An MMP/TIMP ratio scoring system as a potential predictive marker of diabetic foot ulcer healing. *J. Wound Care.* 2018;27(12):849–855. DOI: 10.12968/jowc.2018.27.12.849.
 52. Krisp C., Jacobsen F., McKay M.J., Molloy M.P., Steinstraesser L., Wolters D.A. Proteome analysis reveals antiangiogenic environments in chronic wounds of diabetes mellitus type 2 patients. *Proteomics.* 2013;13(17):2670–2681. DOI: 10.1002/pmic.201200502.
 53. Jones J.I., Nguyen T.T., Peng Z., Chang M. Targeting MMP-9 in diabetic foot ulcers. *Pharmaceuticals (Basel).* 2019;12(2):79. DOI: 10.3390/ph12020079.
 54. Ramirez-Acuña J.M., Cardenas-Cadena S.A., Marquez-Salas P.A. et al. Diabetic foot ulcers: current advances in antimicrobial therapies and emerging treatments. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(4):193. DOI: 10.3390/antibiotics8040193.
 55. Shao M., Hussain Z., Thu H.E. et al. Emerging trends in therapeutic algorithm of chronic wound healers: recent advances in drug delivery systems, concepts-to-clinical application and future prospects. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems.* 2017;34(5):387–452. DOI: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2017016957.
 56. Jneid J., Cassir N., Schuldiner S. et al. Exploring the microbiota of diabetic foot infections with culturomics. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2018;8:282. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00282.
 57. Malone M., Johani K., Jensen S.O. et al. Next generation DNA sequencing of tissues from infected diabetic foot ulcers. *eBioMedicine.* 2017;21:142–149. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.06.026.
 58. Park J.U., Oh B., Lee J.P., Choi M.H., Lee M.J., Kim B.S. Influence of microbiota on diabetic foot wound in comparison with adjacent normal skin based on the clinical features. *Biomed. Res. Int.* 2019;2019:7459236. DOI: 10.1155/2019/7459236.

Вклад авторов

Зоркальцев М.А. – планирование концепции и дизайна исследования. Завадовская В.Д., Саприна Т.В. – редактирование текста рукописи и предоставление экспертной оценки, внесение правок. Замышевская М.А. – написание и редактирование разделов «Магнитно-резонансная диагностика при СДС» и «Методы оценки перфузии тканей при СДС». Удодов В.Д. – написание и редактирование раздела «Радионуклидная диагностика при СДС». Шестаков А.В. – написание и редактирование раздела «Другие неинвазивные методы диагностики и предикторы ампутации нижних конечностей у пациентов с СДС». Михайлова А.А. – написание и редактирование раздела «Другие неинвазивные методы диагностики и предикторы ампутации нижних конечностей у пациентов с СДС». Лойко Ю.Н. – написание раздела «Методы оценки перфузии тканей при СДС». Мусина Н.Н. – получение и первичный скрининг данных, анализ данных и интерпретация. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Информация об авторах

Зоркальцев Максим Александрович – д-р мед. наук, доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, Zorkaltsev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0025-2147>

Завадовская Вера Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор, и.о. зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, Wdzav@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6231-7650>

Саприна Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, профессор, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, зав. эндокринологической клиникой СибГМУ, г. Томск, Tanja.v.saprina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9011-8720>

Замышевская Мария Александровна – канд. мед. наук, ассистент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, Zamyshvskayamari@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7582-3843>

Удодов Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, ассистент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, Udodov.vd@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1321-7861>

Шестаков Александр Владимирович – аспирант, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, г. Томск, Shestakov1808@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9648-8255>

Михайлова Арина Алексеевна – студент 6-го курса, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, Armikhaylova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3525>

Лойко Юлия Николаевна – ординатор, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, СибГМУ, г. Томск, Loikojulian@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1889-4554>

Мусина Надежда Нурлановна – аспирант, кафедра факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, СибГМУ, г. Томск, Nadiezhda-musina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7148-6739>

(✉) **Зоркальцев Максим Александрович**, Zorkaltsev@mail.ru

Поступила в редакцию 06.08.2021;
одобрена после рецензирования 23.09.2021;
принята к публикации 05.10.2021