

На правах рукописи

Удодов Владимир Дмитриевич

**Возможности программно совмещенной однофотонной эмиссионной
компьютерной томографии / магнитно-резонансной томографии
в диагностике осложненного течения синдрома диабетической стопы**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия
(медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Завадовская Вера Дмитриевна

Официальные оппоненты:

Дьячков Константин Александрович

доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория рентгеновских и ультразвуковых методов диагностики, ведущий научный сотрудник

Кудряшова Наталья Евгеньевна

доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», отделение лучевой диагностики, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Защита состоится «___» _____ 2019 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская, 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Гракова
Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Синдром диабетической стопы (СДС) относится к одному из самых распространенных и тяжелых осложнений сахарного диабета (Hofstaetter S.G., 2014; Дедов И.И., 2015). У пациентов с СДС на фоне поражения кровеносного русла и нейротрофических расстройств определяются костные и мягкотканые изменения.

Присоединение инфицирования в пораженной стопе с последующим развитием остеомиелита (ОМ) приводит к необходимости ампутации нижней конечности. Как показывает статистика, отмечается высокая частота летальных исходов у пациентов, перенесших радикальную хирургическую операцию по поводу СДС. Известно, что показатель смертности в течение года после ампутации нижней конечности доходит до 41%, а в течение 5 лет показатель смертности составляет 68% (Jorgenson M., Almadí T., 2014). Согласно классификации на основании патогенеза синдром диабетической стопы подразделяется на три основные формы: ишемическую, нейропатическую и смешанную (нейроишемическую).

Для проведения адекватной и своевременной терапии у пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы необходимо раннее выявление гнойно-некротических изменений костной ткани. Однако известны сложности в выявлении ОМ у данной категории больных, связанные с отличием гнойных изменений стопы и деструкции костной ткани вследствие нейротрофических процессов (Игнатович И.Г., 2012; Ergen F.B., 2013; Konarzevska A., 2018). Таким образом, ключевым моментом в диагностике данной группы больных является выявление и уточнение локализации очага инфекции.

Выявление остеомиелита у пациентов с СДС осуществляется путем выполнения лучевых и лабораторных методов исследования. Среди лабораторных методов диагностики выделяют оценку биоптата, полученного путем чрескожной пункции кости, и микробиологическую оценку мазка с поверхности свища или язвы. Всем пациентам с синдромом диабетической стопы выполняют классическую рентгенографию, несмотря на невысокую диагностическую точность (13–60%) в выявлении остеомиелита (Naraynsingh V., 2011; Heiba S., 2017). Благодаря высокой пространственной разрешающей способности и детальной визуализации деструктивных изменений костных структур компьютерная томография (КТ) является уточняющим методом диагностики гнойных поражений костей у пациентов с СДС. Магнитно-резонансная томография (МРТ), помимо визуализации костных структур, на основании регистрации сигнала от костного мозга имеет возможность оценивать изменения в мягких тканях с высокой разрешающей способностью. Однако, оценивая результаты МРТ, возникает затруднение в дифференциальной диагностике остеомиелита и стопы Шарко за счет невозможности отличия отека костного мозга при септическом и асептическом воспалительных процессах (Toledano T.R., 2011; Noguerol T.M., 2017; Mahendra M., 2017).

Существуют методы лучевой диагностики, определяющие воспалительный процесс на молекулярном уровне, к ним относятся методы ядерной медицины (Lazzeri E., 2013, Roivainen A., 2018). Молекулярная визуализация имеет потенциальное преимущество в оценке воспалительных процессов в виде более ранней диагностики, большей специфичности, а также способности отражать активность процесса. Самой распространенной методикой в выявлении ОМ является остеосцинтиграфия с пирофосфатными комплексами. Но, учитывая, что гиперфиксация индикатора в зоне интереса обусловлена повышением кровотока, диагностические показатели данной методики невелики, особенно специфичность (Heiba S., 2017). Благодаря использованию лейкоцитов, мечен-

ных радиофармпрепаратом (РФП), повышается специфичность радионуклидных методов индикации очага воспаления, при этом исследование выполняется в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). В зарубежной литературе все чаще встречаются работы, освещающие использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -ФДГ у пациентов с СДС. Однако для всех методов ядерной медицины существует общая проблема – уточнение локализации воспалительных процессов в костных и мягкотканых структурах (Baptista M.S., Tardivo J.P., 2012).

Для анатомической детализации изменений на томосцинтиграммах используют томографические гибридные медицинские аппараты (Shagos C., 2015; Heiba S., 2017). Наиболее важными задачами гибридных методов исследования в диагностике остеомиелита у пациентов с СДС являются необходимость точной локализации патологического процесса в мягкотканых и костных структурах, улучшение качества радионуклидных изображений путем коррекции аттенуации, а также оценка анатомо-морфологических изменений стоп (Erdman W.A., 2012).

Степень разработанности темы исследования

Большинство литературных данных свидетельствует о преимуществе гибридных методов сканирования, в том числе в диагностике гнойных поражений опорно-двигательного аппарата (Gnanasegaran G., 2012; Bailey D.L., 2014; Kim C., 2017). Указанные преимущества связаны с одновременным проведением радионуклидных методов исследования, которые обладают большей специфичностью, в том числе на ранних этапах, когда функциональные изменения предшествуют структурным, а также томографических методов, устраняющих такой недостаток радионуклидных исследований, как отсутствие дифференцировки анатомических структур.

Доказано значительное преимущество ОФЭКТ/КТ гибридных изображений перед диагностикой, включающей одновременный просмотр ранее выполненных ОФЭКТ и КТ изображений: по данным различных авторов повышаются как показатели чувствительности, так и значения специфичности (Yeddes I., 2017). Метод ПЭТ/КТ в результате широкой доступности сканеров и более высокого пространственного разрешения по сравнению с ОФЭКТ/КТ за последние 15 лет стал использоваться значительно чаще, однако преимущественно в онкологической практике. Диагностика синдрома диабетической стопы с использованием ПЭТ/КТ отмечается рядом авторов (Marre F., 2013; Arnon-Sheleg E., 2018). Данные об оценке именно воспалительных процессов с помощью данного метода немногочисленны, но отдельные публикации свидетельствуют о чувствительности 74% и специфичности 91% (Familiari D., 2011). Реже встречаются ПЭТ, совмещенные с магнитно-резонансным томографом. Гибридный аппарат на основе ОФЭКТ встречается только лишь в сочетании с КТ. Благодаря специализированным программам существует возможность получить гибридные изображения радионуклидного исследования с любым томографическим методом исследования (КТ или МРТ). Но при этом, теоретически, МРТ имеет ряд преимуществ: во-первых, она является самостоятельным высокочувствительным методом в выявлении гнойно-некротических изменений стоп на основании оценки состояния костного мозга, во-вторых, способна визуализировать костные и мягкотканые структуры и, в-третьих, характеризуется отсутствием лучевой нагрузки. Сегодня также рассматриваются возможности ОФЭКТ/МРТ в диагностике остеомиелита при СДС. Стоит отметить, что созданы аппараты ОФЭКТ/МРТ для исследования животных и ведутся работы по созданию гибридных систем ОФЭКТ/МРТ для применения в клинической практике (García Jiménez R., 2018). Однако в то же время остаются неизученными возможности гибридной ОФЭКТ/МРТ применительно к диагностике остеомиелита у пациентов с СДС (Knešaurek K., 2015).

В настоящее время предпринимаются попытки совершенствования лучевой диагностики осложненного течения СДС путем внедрения полуколичественных балльных систем оценки результатов МРТ стоп либо комплексной оценки лабораторно-инструментальных данных. Публикации зарубежных авторов описывают разработанные шкалы оценки активности и распространенности стопы Шарко и полуколичественную систему выявления остеомиелита на фоне СДС, которая, однако, не учитывает всего широкого спектра МР-симптомов, выявляемых при данной патологии (Markanday A., 2014; Meakock L., 2017). Особого внимания заслуживает тот факт, что, несмотря на появление данных о все более широком применении гибридных технологий в диагностике СДС, до настоящего момента отсутствуют публикации о разработке и внедрении систем балльной оценки результатов столь специфичных методов лучевой диагностики при подозрении на остеомиелит стоп.

Таким образом, несмотря на широкое внедрение и развитие гибридных методов лучевой диагностики, на сегодняшний день не только недостаточно изучены их возможности применительно к диагностике осложненного течения СДС и отсутствуют стандартизированные протоколы исследований и методики интерпретации получаемой информации, но и не разработаны диагностические, в том числе дифференциально-диагностические, количественные критерии осложненного течения СДС.

Цель работы

Повышение эффективности лучевой диагностики выявления остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы посредством программно совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии / магнитно-резонансной томографии.

Задачи

1. Оценить возможности сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами и магнитно-резонансной томографии в диагностике остеомиелита у пациентов с СДС.
2. Определить диагностическую эффективность программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ при оценке гнойно-некротических изменений в костных структурах у больных с осложненным течением СДС.
3. На основании программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ разработать диагностические критерии гнойно-воспалительного поражения мягких тканей и костей у больных с СДС, включая разработку балльной системы.

Научная новизна

1. Научно аргументировано внедрение новой методики пространственного совмещения ОФЭКТ и МР-изображений, обеспечивающей индикацию гнойного воспаления с ее точной топографической ориентацией.
2. Впервые разработана балльная система оценки изображений программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ в диагностике гнойно-некротических изменений стоп больных с СДС.

Теоретическая и практическая значимость работы

В основе диссертационной работы лежит повышение эффективности лучевой диагностики осложненного остеомиелитом синдрома диабетической стопы путем использования программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ. Благодаря комплексной оценке магнитно-резонансных и радионуклидных симптомов с высокой диагностической эффективностью появилась возможность более точно определить локализацию, активность и характер воспалительного процесса у пациентов с СДС.

На основании выполненного исследования автором разработана балльная система оценки наличия остеомиелита у пациентов с СДС, как на основании магнитно-резонансной томографии, так и на основании методики программного совмещения ОФЭКТ/МРТ.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов с оценкой клинической картины, результатов инструментальных методов (преимущественно лучевых) и с последующей статистической обработкой данных.

Первый этап – изучение отечественной и зарубежной литературы, посвященной основному заболеванию, в частности возможностей лучевой диагностики в выявлении гнойно-некротических изменений у больных с синдромом диабетической стопы.

Второй этап – выполнение клиничко-инструментальных методов диагностики, в том числе выполнена оценка диагностической эффективности нативной МРТ, сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами и программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ.

Третий этап – разработка критериев наличия остеомиелита у пациентов с СДС на основе лучевых методов диагностики с последующей разработкой балльной системы.

Положения, выносимые на защиту

1. Программно совмещенная ОФЭКТ/МРТ обладает высокими показателями диагностической эффективности и обеспечивает установление наличия, активности и распространенности гнойно-некротических изменений у пациентов с СДС.

2. Внедрение балльной системы на основе программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ повышает специфичность выявления гнойно-некротических изменений у пациентов с СДС за счет дифференциации и установления характера деструктивных изменений при остеомиелите и диабетической остеоартропатии.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала (80 пациентов), использованием методик, адекватных поставленным цели и задачам, и применением современных методов статистического анализа.

Апробация материалов диссертации

Основные результаты работы доложены и обсуждены на юбилейном конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (г. Москва, 7–9 ноября 2016 г.); IX Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Цивьяновские чтения» (г. Новосибирск, 25–26 ноября 2016 г.); Международной конференции «Молекулы и системы для диагностики и таргетной терапии МСДТ 2017» (г. Томск, 1–3 ноября 2017г.), X Невском радиологическом форуме (г. Санкт-Петербург, 27–28 апреля 2018 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в работу отдела лучевой диагностики и терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 27 научных работ, в том числе 1 патент РФ и 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личное участие автора

Разработка дизайна исследования и определение методологии, исследование пациентов, анализ и обобщение полученных данных, анализ данных литературы по теме диссертации, статистическая обработка материала и написание всех глав диссертации выполнены лично автором.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения), выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и указателя литературы, включающего 171 источник, из которых 43 отечественных и 128 зарубежных. Работа содержит 25 таблиц и 30 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящее исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (регистрационный номер № 4358 от 16.11.2015 г.) с соблюдением норм, провозглашенных Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

Работа выполнялась на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Общая характеристика клинического материала

В основу работы вошли результаты исследований 80 пациентов, имеющих диагноз «сахарный диабет» 1-го и 2-го типов, из них 35 мужчин и 45 женщин, средний возраст которых составил $58,41 \pm 12,33$ года. Все пациенты проходили лечение в амбулаторных условиях ($n=5$, 6,2%) либо в стационаре на базе эндокринологического ($n=53$, 66,3%) и хирургического ($n=22$, 27,5%) отделений клиник СибГМУ с подозрением на остеомиелит, развившийся на фоне синдрома диабетической стопы.

Диагноз «сахарный диабет» был установлен на основании критериев Всемирной организации здравоохранения, согласно которым уровень глюкозы натощак составлял более 7,0 ммоль/л, а уровень глюкозы плазмы через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста был больше или равен 11,1 ммоль/л.

У большинства исследуемых пациентов ($n=53$, 66,2%) был неудовлетворительным уровень компенсации углеводного обмена (уровень гликированного гемоглобина HbA1c $>7,5\%$). В общих анализах крови обратили на себя внимание следующие показатели: лейкоциты (лейкоцитоз более $9-12 \cdot 10^9$ у 29%), СОЭ (среди женщин – более 20 мм/ч у 82%, среди мужчин – более 15 мм/ч у 69%), а также показатели, соответствующие гипергликемии (до 8–10 ммоль/л) и глюкозурии (до 100 гр), они были выявлены в 15% наблюдений.

Учитывая, что синдром диабетической стопы сопровождается поражением сосудистой и/или периферической нервной системы, каждому пациенту проводилась оценка сухожильных рефлексов и всех видов чувствительности, таких как болевая, тактильная, вибрационная и температурная. Помимо этого проводилась базовая оценка состояния кровотока путем пальпаторного исследования пульсации периферических артерий, выполнения УЗИ крупных артерий стоп.

Пациенты с синдромом диабетической стопы были распределены по группам согласно основным патогенетическим формам: ишемической (n=3, 3,8%), нейропатической (n=27, 33,7%) и смешанной (n=50, 62,5%). При этом стаж заболевания СД составил в среднем $12,85 \pm 6,97$ года.

Были определены критерии исключения пациентов из исследования: отсутствие информированного согласия, абсолютные или относительные противопоказания к проведению лучевых методов исследования, наличие в анамнезе заболеваний, оказывающих существенное влияние на состояние стоп.

Течение сахарного диабета в большинстве случаев сопровождалось сопутствующей патологией, среди которой наиболее часто встречались ожирение (n=47, 58,8%) и артериальная гипертензия (n=52, 65,0%).

У всех пациентов помимо СДС отмечались и другие осложнения сахарного диабета: в большей степени дистальная сенсомоторная полинейропатия (n=48, 60,0%) и диабетическая ретинопатия (n=50, 62,5%).

Характеристика состояния стоп

В целом у больных с СДС клиническая картина стоп соответствовала течению воспалительного процесса. У большинства пациентов были выявлены болевой синдром (95,5%), отек мягких тканей (86,3%), гиперемия (80,0%) и снижение чувствительности (81,3%).

Большинство обследованных пациентов имело признаки воспалительного процесса в мягких тканях нижних конечностей (n=59, 73,8%), при этом в достаточном количестве случаев длительность инфекционного поражения (n=17, 21,3%) составляла от 1 до 3 месяцев.

По классификациям Wagner и Техасского университета определялась распространенность гнойно-некротических процессов. При этом по Wagner большинство случаев соответствовало 3-й степени (45,0%), а по классификации Техасского университета – стадии ШВ (38,8%).

Бактериологический анализ отделяемого из раневых дефектов (n=54, 60,0%), а также операционного материала (n=38, 42,2%) установил наличие *St. aureus* в 84,2%, *P. vulgaris* в 8,3%, *P. aeruginosa* в 7,5% случаев.

Характеристика лучевых методов исследования

Методика рентгенографии

Рентгенография, как основополагающий метод лучевой диагностики, выполнялась всем пациентам (n=80) при помощи цифрового рентгеновского аппарата Apollo DRF. Полученные данные оценивались в пределах разрешающей возможности метода в визуализации костно-суставных и мягкотканых структур.

Методика магнитно-резонансной томографии

Всем пациентам с СДС проводилась магнитно-резонансная томография стоп при помощи МР-томографа Siemens MAGNETOM Essenza 1,5 Тл. Исследование выполнялось в трех стандартных плоскостях – сагиттальной, корональной и трансверзальной, толщина среза составляла 2–3 мм с использованием последовательностей T1-ВИ, T2-ВИ, FSat. Пациент располагался лежа на спине, под колени размещалась треугольная подушка, а исследуемая стопа фиксировалась в коленной катушке (пятка устанавливалась на дно, стопа укладывалась в состоянии незначительного подошвенного сгибания).

Методика сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами

Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами выполнялась на аппарате ОФЭКТ Philips BrightView с радиофармпрепаратом ^{99m}Tc -технефит (ООО «Диамед», Россия). Сначала

проводился забор крови у пациента из локтевой вены в объеме 50 мл. Полученная кровь отстаивалась в течение 45 мин для получения надосадка, который состоял из плазмы, лейкоцитов и тромбоцитов. После этого надосадок центрифугировался на скорости 1000 об/мин в течение 10 мин для выделения лейкоцитов. Затем к лейкоцитарной массе добавлялся раствор ^{99m}Tc -технефита (740 МБк) с последующим помещением в термостат (37°C) для инкубации на 45 мин. Для отделения меченых лейкоцитов от индикатора, не поглощенного лейкоцитами, проводилось повторное центрифугирование смеси после инкубации. Перед реинъекцией в сосудистое русло пациента к полученному РФП добавлялось 5 мл плазмы крови. При этом эффективность мечения лейкоцитов с использованием данной методики составляла 35–50%.

Сканирование проводилось через 60 мин после инъекции в планарном и томографическом режимах. Вводимая доза облучения составляла 550 МБк, при этом эффективная эквивалентная доза составила 3,06 мЗв. В планарном режиме производилась запись при помощи низкоэнергетического коллиматора LEGP в течение 300 с по 1 кадру (матрица 512x512) на каждую проекцию, с подошвенной стороны слева и справа. В последующем проводилась количественная оценка накопления индикатора в зоне интереса с последующим сравнением с контрлатеральной зоной либо с интактной зоной. Томографическое исследование проводилось с использованием коллиматора LEGP, детекторы производили вращение вокруг пациента против часовой стрелки с остановками на запись изображения в 32 проекциях по 35 мин (матрица 128x128).

Методика пространственного совмещения результатов ОФЭКТ и МРТ

Проведено пространственное совмещение МР-томограмм и томосцинтиграмм с мечеными лейкоцитами в формате DICOM путем использования специфического доступного программного обеспечения RView 9.060VQT. Учитывая, что при выполнении МРТ нижняя конечность пациента находится в вынужденном положении, то для качественного совмещения изображений использовалось аналогичное положение пациента при проведении ОФЭКТ. При анализе гибридных изображений, помимо пространственного совмещения, учитывались как данные МРТ, так и данные ОФЭКТ.

Верификация полученных результатов

Верификация результатов лучевых методов исследования осуществлялась путем морфологического исследования операционного материала ($n=42$; 52,5%), полученного в результате секвестрэктомий, резекции сегментов кости, ампутации сегментов нижней конечности и иссечения лигатурных свищей. Материал фиксировался в 10% нейтральном растворе формалина. После этого кость декальцинировали, затем заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Пациенты, подвергавшиеся консервативному лечению, клинически наблюдались в динамике в течение всего периода госпитализации ($n=38$, 47,5%).

Методы статистической обработки полученных данных

Обработка полученных данных проводилась при помощи статистического пакета Statistica 13.0. С целью проверки на соответствие закону нормального распределения все количественные данные анализировались при помощи критерия Шапиро-Вилка. При условии подчинения указанному закону статистические данные были отнесены к параметрическим, описывались такие данные путем вычисления среднего значения и стандартного отклонения от среднего значения. А при условии неподчинения нормальному закону распределения количественные данные были отнесены к непараметрическим, представлялись в виде медианы и квартилей. Нормальный и ненормальный характер распределения данных в последующем определял выбор метода сравнения исследуемых групп. Непараметрические данные (не подчиняющиеся нормальному закону распределе-

ния) сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни, Параметрические данные оценивались с использованием t-критерия Стьюдента. Сравнительный анализ трех и более групп количественных данных проводился путем дисперсионного анализа с последующей коррекцией при помощи поправки Бонферрони. Анализ независимых качественных данных был выполнен путем вычисления критерия Х². Точный критерий Фишера применялся при наличии хотя бы одного значения ожидаемой частоты меньше 5. При оценке линейной зависимости количественных данных для параметрических данных оценивался коэффициент корреляции Пирсона, для непараметрических данных – коэффициент Спирмена.

При сравнении параметрических данных проводился корреляционный анализ. Если значение коэффициента данного анализа было более 0,7, то корреляция считалась сильной, если коэффициент был в пределах от 0,5 до 0,7 – корреляция являлась средней, менее 0,5 – слабой. Показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия при уровне значимости p меньше 0,05. 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).

Результаты исследования

Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами у больных с осложненным течением синдрома диабетической стопы

На первом этапе исследования всем 80 пациентам была выполнена сцинтиграфия с аутологичными лейкоцитами, мечеными липофильным комплексом ^{99m}Tc-технефит.

В 55 (68,8%) случаях визуализировалась локальная аккумуляция РФП в зоне предполагаемого воспалительного процесса различной интенсивности и протяженности. В 25 (31,2%) случаях накопление лейкоцитов, меченных ^{99m}Tc-технефитом, было невысоким и равномерным. Для установки степени локальной гиперфиксации РФП оценивалась разность счета накопления индикатора в зоне интереса и в симметричном участке интактной конечности (рисунок 1).

При помощи ROC-анализа было выявлено пороговое значение разности счета накопления РФП по отношению к выявлению остеомиелита. Если разность счета накопления РФП в зоне воспаления по сравнению с симметричным участком была равна или более 1,56, то вероятность наличия остеомиелита значительно повышалась ($Se=85,7\%$, $Sp=92,1\%$).

Медиана разности счета у пациентов с ишемическим типом диабетической стопы составила 1,62 (1,41 – 2,00), а в случаях нейропатической и смешанной форм СДС медианы разности счета составили 1,39 (1,11 – 2,00) и 1,65 (1,25 – 2,21) соответственно.

Показатели разности счета накопления РФП и часть показателей общего и биохимического анализов крови подчинялись закону нормального распределения, таким образом, представленные данные были отнесены к количественным параметрическим показателям.

Путем корреляционного анализа была выявлена прямая, статистически значимая связь между разностью накопления индикатора с СОЭ и количеством лейкоцитов в периферической крови ($r=0,35$, $p=0,001$ и $r=0,33$, $p=0,001$ соответственно). С остальными показателями периферической крови статистически значимых связей выявлено не было.

В большинстве случаев (28,7%) на сцинтиграммах гиперфиксация индикатора локализовалась на границе плюсны и предплюсны, преимущественно с тыльной стороны стопы. В 12 (15,0%) случаях гиперфиксация РФП определялась в пальцах стоп, в проек-

ции пятки – у 9 (11,3%) пациентов, в предплюсне и плюсне – у 7 (8,7%) и 4 (5,0%) пациентов соответственно.

Из 55 пациентов, которые имели повышенную фиксацию РФП, у 41 пациента диагноз «остеомиелит» был подтвержден (ИП), у 14 – диагноз «остеомиелит» был исключен (ЛП). Гиперфиксация РФП в последних случаях возникала за счет воспалительного процесса в мягких тканях либо за счет острой диабетической остеоартропатии (стопы Шарко), что ошибочно трактовалось как остеомиелит. У 24 пациентов без остеомиелита изменения на томосцинтиграммах не были выявлены, они были отнесены к истинно отрицательным результатам.

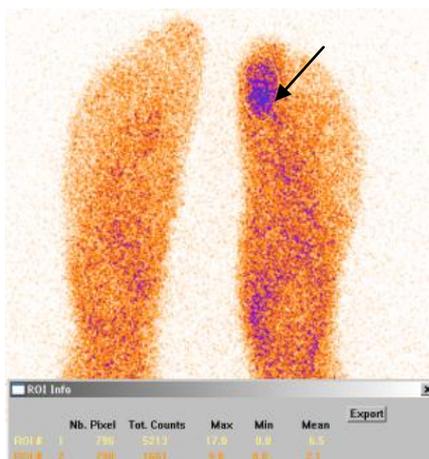


Рисунок 1 – Пациент Л., 21 г. СД 1-го типа, остеомиелит I пальца левой стопы. Планарная сцинтиграмма с мечеными лейкоцитами, вид снизу. Гиперфиксация РФП в проекции основной фаланги I пальца левой стопы (обозначено стрелкой) с возможным вовлечением в воспалительный процесс как плюсне-фалангового сустава, так и межфалангового сустава. Разность счета РФП в патологическом участке гиперфиксации индикатора и в симметричном месте интактной конечности составляет 3,13

Был отмечен один ложноотрицательный результат, который наблюдался у пациента с остеомиелитом основной фаланги 4-го пальца левой стопы. Сложность оценки заключалась в малых размерах исследуемого объекта на фоне снижения кровотока стопы.

Среди пациентов со смешанной формой СДС преобладали ИП результаты – 30 из 35 (85,7%), при этом степень аккумуляции РФП была высокой. Среди пациентов с нейропатической формой СДС пациенты распределились относительно равномерно по ИП, ИО и ЛП результатам – 33,3%, 37,0% и 29,7% соответственно.

В целом сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами в оценке воспалительного процесса в костных структурах оказалась высокочувствительным методом (97,6%) при невысокой его специфичности (63,2%). При этом, если радионуклидная диагностика воспалительного процесса проводилась без уточнения локализации его в костях или мягких тканях, то специфичность возрастала до 84,2%.

Магнитно-резонансная томография пациентов с осложненным течением СДС

Магнитно-резонансная томография была выполнена 80 пациентам с подозрением на наличие или наличием остеомиелита на фоне синдрома диабетической стопы во всех случаях. В 42 случаях диагноз «остеомиелит» был подтвержден гистологическим исследованием операционного материала, в 38 случаях диагноз «остеомиелит» был исключен в результате динамического клинического наблюдения. У пациентов выделялись следу-

ющие МР-симптомы: отек костного мозга и деструкция кости; отек, дефект и дезорганизация мягких тканей; теносиновит и жидкость по ходу суставов.

В целом МР-симптомы распределились равномерно по всем трем формам диабетической стопы в зависимости от количества пациентов в каждой группе. При этом отмечается высокая частота встречаемости разлитого отека костного мозга у больных СДС с нейропатической формой.

При оценке мягкотканых структур преобладающим симптомом оказался отек мягких тканей у 72 (90,0%) пациентов. Чаще всего данный симптом визуализировался в медиальных отделах стопы (45%) и в треугольнике ахиллова сухожилия (38%). Отек мягких тканей определялся на МРТ в виде участков снижения сигнала на T1 изображениях, повышенного либо изоинтенсивного сигнала в T2 режиме в сочетании с повышенным сигналом в режиме жироподавления (FSat). В большинстве случаев на фоне отека определялись дефекты мягких тканей. При этом определялись обширные раневые дефекты мягких тканей у 24 (30,0%) больных, в меньшей степени визуализировались свищевые ходы у 12 (15,0%) больных. На МРТ дефект мягких тканей визуализировался в виде низкого сигнала на T1 изображениях и изоинтенсивного сигнала в T2 и FSat режимах, а свищевой ход определялся в виде линейного дефекта с четкими контурами, проходящего через мягкие ткани, с высокоинтенсивным сигналом в режиме жироподавления.

Среди разновидностей костной деструкции в стопах преобладали костные эрозии – у 29 (36,3%) пациентов, нередко встречались обширные деструкции – у 31 (38,8%) пациента и случаи субхондральных кист – у 45 (56,3%) пациентов. При костных эрозиях определялось снижение сигнала в T1 режиме и увеличение сигнала в T2 и FSat режимах в местах нечеткости и неровности кортикального слоя пораженной кости. Аналогичные сигнальные характеристики, но в месте округлого участка деструкции, были характерны для кист. Обширные изменения костных структур характеризовались выраженной дезорганизацией костной структуры с наличием гнойно-некротических масс. Локализация костных деструкций была различной: в пяточной, таранной, ладьевидной, клиновидных костях. При этом также нередко встречались изменения в плюсневых костях и фалангах пальцев (рисунок 2).

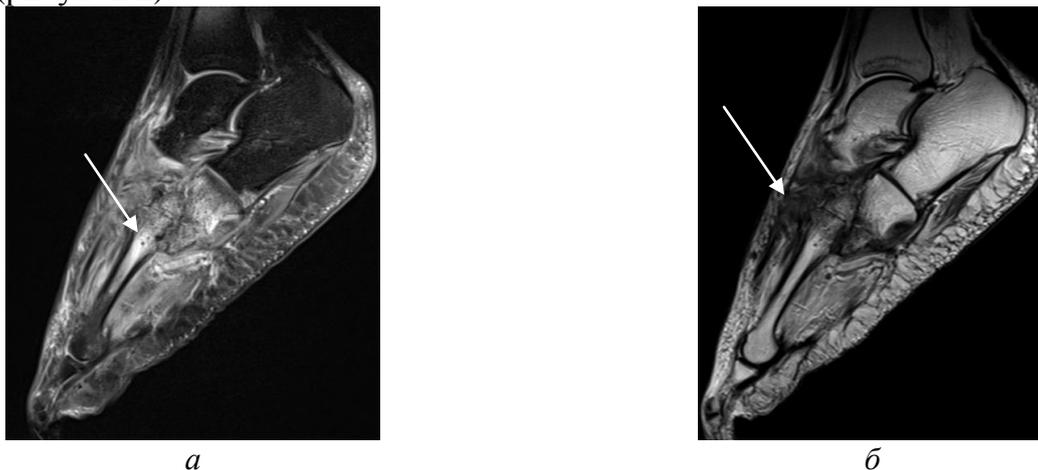


Рисунок 2 – Пациент Г. 52 г., СД 2-го типа, стопа Шарко слева. Сагиттальные FSat (а) и T2-ВИ (б) МРТ стопы. Распространенная деструкция костей предплюсны с дезорганизацией предплюсне-плюсневых суставов (обозначено стрелкой - рисунок 2б).

Отек костного мозга костей предплюсны (обозначено стрелкой - рисунок 2а), II плюсневой кости. Деформация суставной поверхности основания II плюсневой кости в сочетании с кистозной перестройкой. Выраженный отек в сочетании с дезорганизацией костей и мягких тканей плюсны и предплюсны

Жидкость по ходу суставов наблюдалась в 25 (31,3%) случаях и локализовалась преимущественно в межфаланговых суставах. Теносиновит визуализировался в 65,0% случаев, преимущественно по ходу длинных сгибателей пальцев стоп – в 37 (41,1%) случаях. На МРТ теносиновит определялся в виде утолщенных структур связочного аппарата с высокоинтенсивным сигналом в T2 и FSat режимах и низкоинтенсивным сигналом на T1 изображениях.

Примыкание раневой поверхности и свища к кости имело место у 38 (42,2%) больных. Сочетание двух и более симптомов патологии костных структур наблюдалось у 58 (64,4%) больных, при этом отек костного мозга и костная деструкция визуализировались в 48 (53,3%) случаях соответственно. Указанные симптомы одновременно визуализировались у 32 (35,6%) пациентов, а также во всех случаях данные симптомы сочетались с отеком мягких тканей, а в 24 (26,7%) случаях – с теносиновитом.

Отек мягких тканей визуализировался у 41 пациента с остеомиелитом (ИП), при этом в большинстве случаев отек был ограниченным (24). У 14 больных также определялся отек мягких тканей, но при отсутствии ОМ (ЛП). В 24 случаях отек мягких тканей отсутствовал на МР-томограммах при отсутствии ОМ (ИО). Чувствительность симптома оказалась достаточно высокой по сравнению со специфичностью – 97,6% и 63,2% соответственно, точность составила 81,2%, ППС – 74,5%, ОПС – 96,0%.

Дезорганизация мягких тканей имела место как у 19 больных с остеомиелитом (ИП), так и у больных без него – в 11 случаях (ЛП). У 25 пациентов без остеомиелита данный симптом не был выявлен с помощью МРТ (ИО), а показатели диагностической эффективности для дезорганизации мягких тканей составили: чувствительность – 45,2%, специфичность – 65,8%, точность – 55,0%, ППС – 59,4%, ОПС – 52,1%.

Теносиновит выявлялся на МРТ у 30 пациентов с остеомиелитом, а также у 24 – при его отсутствии, что расценивалось как ИП и ЛП результаты соответственно. В 12 случаях наличия гнойно-некротического процесса в костных структурах данный симптом не визуализировался (ЛО), в тоже время данный симптом не определялся при отсутствии остеомиелита у 14 больных (ИО). Чувствительность данного симптома оказалась значительно выше специфичности (71,4% и 36,8% соответственно), точность – 55,0%, ППС – 55,6%, ОПС – 53,8%.

Примыкание язвенного дефекта или свищевого хода к пораженной кости было выявлено с помощью МРТ в 11 случаях ОМ (ИП), но у одного больного без ОМ данный симптом также определялся (ЛП). В 31 случае доказанного гнойно-воспалительного процесса язва или свищ не визуализировались (ЛО). В большинстве случаев отсутствия ОМ (у 37 пациентов) примыкание дефекта мягких тканей к кости не было выявлено (ИО). Данный симптом оказался высокоспецифичным (97,4%) при низкой чувствительности (26,2%). Точность была равна 60,0%, ППС – 91,7%, ОПС – 54,4%.

Отек костного мозга был характерен для 36 случаев наличия ОМ (ИП), однако у 6 пациентов с ОМ данный симптом не был выявлен (ЛО). В большинстве случаев отсутствия ОМ (у 34 пациентов) отек костного мозга не был выявлен (ИО), однако у 4 пациентов без ОМ визуализировался данный симптом (ЛП). Все показатели диагностической эффективности данного симптома оказались достаточно высокими: чувствительность – 85,7%, специфичность – 89,5%, точность – 87,5%, ППС – 90,0%, ОПС – 85,0%.

Симптом деструкции костной ткани оказался характерным не только для пациентов с ОМ и был выявлен в 18 случаях (ИП). Данный симптом определялся и у 13 пациентов без ОМ (ЛП). При этом было выявлено 25 ИО результатов. Симптом костной деструкции у больных СДС характеризовался невысокими диагностическими показателями

ми: чувствительность – 42,9%, специфичность – 65,8%, точность – 53,7%, ППС – 58,1%, ОПС – 51,0%.

При комплексной оценке МР-томограмм в целом остеомиелит был выставлен 43 пациентам, из них к ИП были отнесены 39 больных, а 4 пациента отнесены к ЛП. У 34 пациентов без МР-симптомов остеомиелита данный диагноз не был подтвержден, они в дальнейшем были отнесены к ИО случаям. 3 случая были отнесены к ЛЮ, так как у них был верифицирован остеомиелит.

Показатели эффективности МРТ в целом: чувствительность – 92,9%, специфичность – 89,5%, точность – 91,3%, ППС – 90,1%, ОПС – 91,9%.

Не столь высокая специфичность (89,5%) связана с наличием ложноположительных результатов у пациентов с острой диабетической остеоартропатией (стопа Шарко). Выраженные костно-суставные изменения на МР-томограммах при стопе Шарко зачастую невозможно отличить от изменений за счет остеомиелита. Несмотря на высокие показатели чувствительности МРТ в выявлении гнойного процесса в костных структурах, отмечались единичные случаи ложноотрицательных результатов за счет наличия двигательных артефактов у пациентов с минимальными проявлениями остеомиелита.

Разработка балльной системы для оценки МРТ у пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы

На третьем этапе исследования была поставлена задача: разработать балльную систему оценки выявленных на МРТ мягкотканых и костных симптомов. Для ее решения все пациенты были разделены на две группы: первая группа включала 42 пациента и послужила основой для создания балльной системы, а 2 группа – 38 пациентов для проверки разрабатываемой балльной системы. Данные группы были сопоставимы по возрасту, полу и типу диабета.

В первой группе были рассчитаны показатели диагностической эффективности для каждого симптома у пациентов при СДС с подозрением на остеомиелит. В 22 наблюдениях диагноз остеомиелит был верифицирован последующим морфологическим исследованием операционного материала.

В зависимости от величины показателей диагностической эффективности каждому симптому были присвоены определенные баллы. При этом были получены пять разных балльных систем согласно каждому из показателей диагностической эффективности.

В последующем производился подсчет суммы баллов для каждого пациента по пяти балльным системам на основе показателей диагностической эффективности. При сравнении построенных на основании представленных выше данных пяти ROC-кривых статистически значимых отличий выявлено не было.

Но при этом наибольшая площадь под ROC-кривой, равная 0,973, была выявлена у положительной предсказательной способности. Площадь под ROC-кривой отражает качество математической модели: чем ближе площадь к 1, тем данная модель лучше и информативнее.

На следующем этапе формирования балльной системы определялось наличие значимых статистических отличий между однобалльной, двухбалльной и четырехбалльной системами. В последующем балльные модели были применены к первой группе (42 пациента) и сравнены между собой при помощи ROC-анализа. Статистически значимых отличий между моделями получено не было, но при этом обращает на себя внимание наибольшая площадь под ROC-кривой у четырехбалльной системы, равная 0,973.

Также было проведено сравнение четырехбалльной и восьмибалльной моделей оценки наличия остеомиелита у пациентов с СДС. Получены идентичные ROC-кривые как для четырехбалльной, так и для восьмибалльной моделей. Из этого следует, что уве-

личение кратности системы не приведет к ее улучшению и оптимальной моделью является четырехбалльная.

В итоге балльная модель была разработана на основании положительной прогностической способности, самый значимый симптом оценивался в 4 балла, в частности наличие свищевого хода, а менее значимый симптом оценивался 1 баллом, например теносиновит (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение баллов соответственно симптомам МРТ

МР-симптомы	Баллы	ППС, %
Свищ/глубокая язва	4	100
Отек костного мозга	3	81
Костная деструкция	2	71
Отек мягких тканей	1	62
Теносиновит	1	62
Дезорганизация мягких тканей	2	72

Примечание: 0–60% – 0 баллов; 61–70% – 1 балл; 71–80% – 2 балла; 81–90% – 3 балла; 91–100% – 4 балла

На следующем этапе проводилась проверка данной балльной модели на 38 пациентах. Были рассчитаны суммы баллов для каждого пациента, с помощью ROC-анализа определено пороговое значение, равное 7 баллам (рисунок 3). Это означает наличие остеомиелита у пациентов с суммой баллов, равной либо более 8 ($Se=90,9\%$ $Sp=85,0\%$).

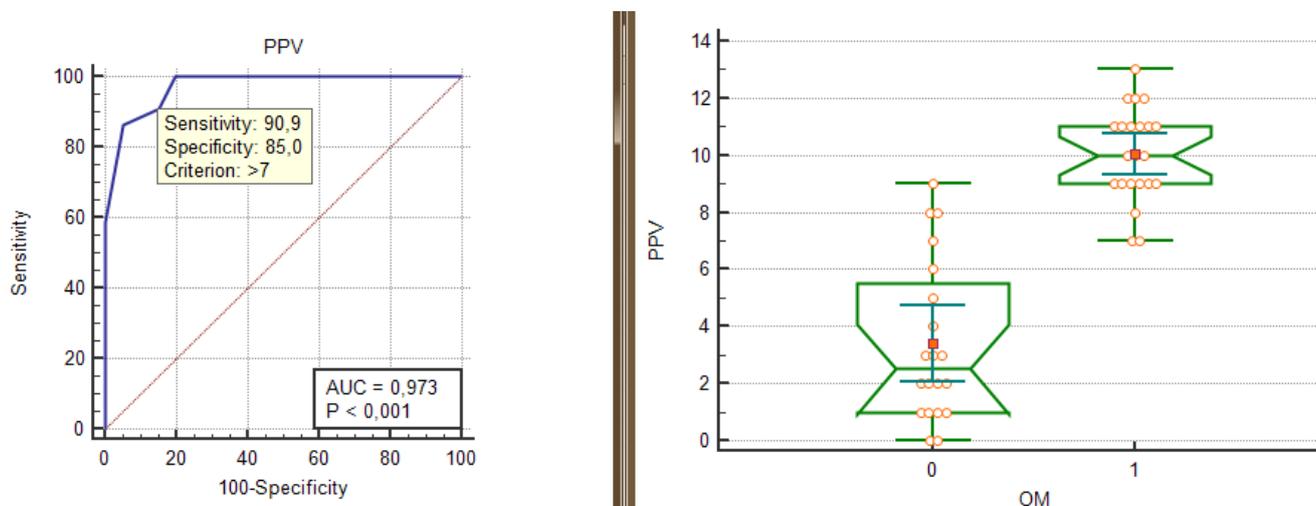


Рисунок 3 – Определение порогового значения (суммы баллов по МР-симптомам) наличия остеомиелита путем ROC-анализа

Программно совмещенная ОФЭКТ/МРТ в диагностике осложненного течения синдрома диабетической стопы

На следующем этапе было выполнено совмещение МР-томограмм и результатов скинтиграфии с мечеными лейкоцитами, выполненной в томографическом режиме. Учитывая, что при выполнении радионуклидного исследования полностью повторялось положение нижней конечности в коленной катушке, то для совмещения было достаточно сопоставить контуры стопы на МР-томограммах и томоскintiграммах.

Совмещение результатов МРТ и ОФЭКТ было выполнено 80 пациентам во всех трех плоскостях с применением стандартных режимов (рисунок 4).

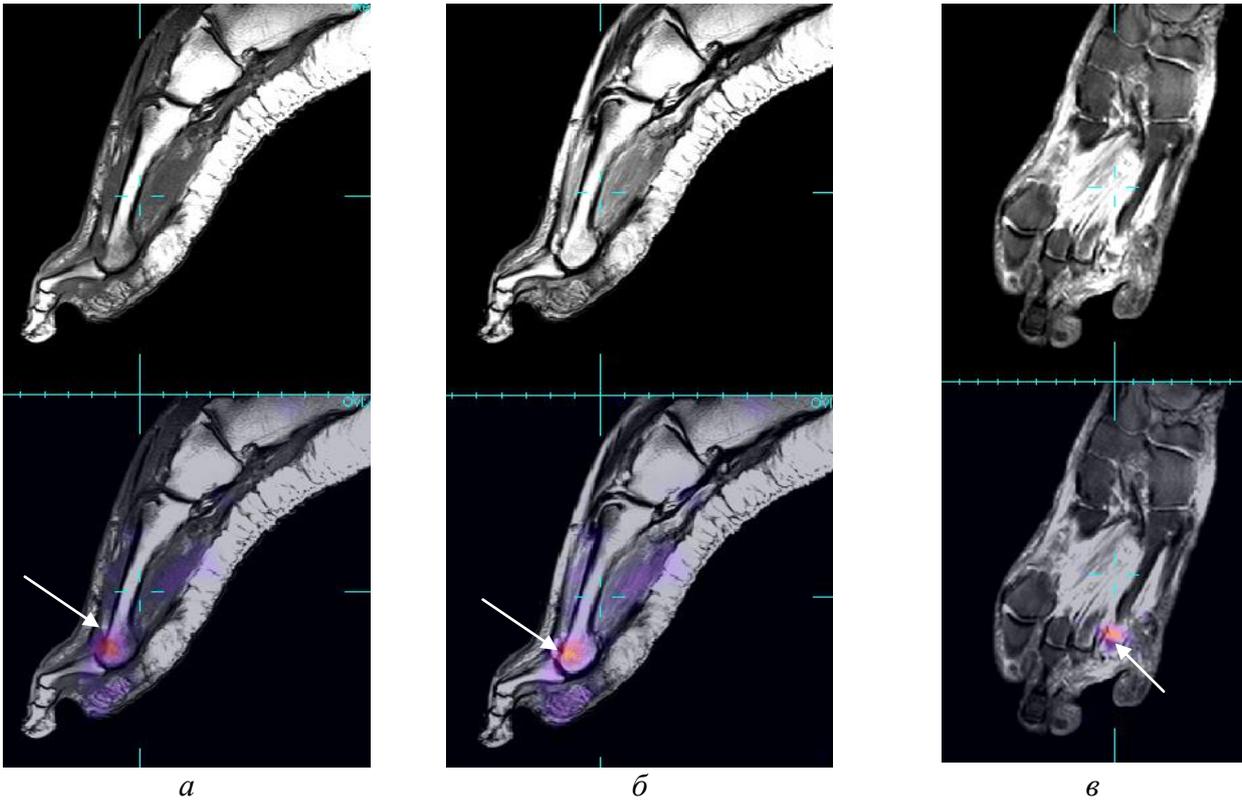


Рисунок 4 – Пациент П., 54 г., СД 2-го типа, смешанная форма СДС, гангрена IV пальца правой стопы. Программно совмещенные изображения ОФЭКТ с мечеными лейкоцитами и МРТ в сагиттальных проекциях T1-ВИ (а), T2-ВИ (б), и коронарной проекции PdFsat (в). Определяется выраженная гиперфиксация индикатора в головке плюсневой кости IV пальца (отмечено стрелками)

Далее оценивалась локализация участков гиперфиксации индикатора для установления вовлечения костных структур в воспалительный процесс. В большинстве случаев (у 41 пациента (ИП)) определялась гиперфиксация РФП в костных структурах, что соответствовало остеомиелиту. При этом встречались гибридные томограммы пациентов с диффузной гиперфиксацией индикатора в проекции костных структур плюсны и предплюсны (3 пациента), у которых в последующем остеомиелит был исключен (ЛП) и поставлен диагноз острой диабетической остеоартропатии – стопы Шарко.

По результатам программно совмещенных ОФЭКТ/МРТ 35 пациентов МР-симптомов остеомиелита и гиперфиксации РФП в проекции костных структур не имели и были отнесены к истинно отрицательным результатам. При этом встретился единственный ложноотрицательный случай программно совмещенного исследования за счет сниженного кровотока и отсутствия выраженной гиперфиксации индикатора в фаланге 4-го пальца левой стопы.

В итоге получены достаточно высокие показатели диагностической эффективности программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ в выявлении остеомиелита у больных с СДС: чувствительность – 97,6%, специфичность – 92,1%, точность – 95,0%, положительная и отрицательная предсказательная способность – 93,2% и 97,2% соответственно.

Разработка балльной системы для оценки программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ у пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы

Балльная система на основе МР-признаков имеет относительно невысокие диагностические показатели (Se=90,9%, Sp=85,0%). Причина этому – наличие четырех пациен-

тов, которые имели высокие баллы при отсутствии остеомиелита и трех пациентов с остеомиелитом, но меньшим количеством баллов.

Выраженные деструктивные изменения в костных структурах плюсны и предплюсны у данных больных были обусловлены острой диабетической остеоартропатией. Для повышения диагностических показателей было решено к балльной системе добавить радионуклидные симптомы, типичные для остеомиелита. Первый симптом – это визуализация гиперфиксации индикатора только лишь в одной либо в двух костях стопы в зоне интереса.

Повышенная аккумуляция меченых лейкоцитов в пределах одной или двух костей наблюдалась у 23 пациентов, при этом у 21 пациента остеомиелит подтвердился (ИП). У 19 пациентов данный симптом не определялся: в 15 случаях гиперфиксации РФП в проекции костных структур не было выявлено, а в 3 случаях гиперфиксация индикатора определялась более чем в 2 костных структурах.

С учетом указанного симптома были получены высокие диагностические показатели программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ: чувствительность – 95,5%, специфичность – 90,0%, диагностическая точность – 92,9%, положительная прогностическая ценность – 91,3% и отрицательная диагностическая ценность – 94,7%.

Второй симптом – степень выраженности гиперфиксации РФП в зоне интереса по сравнению с симметричным участком другой конечности. Данный симптом оценивался отдельно при выполнении радионуклидной методики исследования. Этот критерий считался положительным, если разность накопления РФП в зоне интереса по сравнению с симметричным участком была более 1,56. Указанный порог был получен при помощи ROC-анализа на первом этапе исследования при анализе возможности сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в диагностике остеомиелита.

У 19 пациентов с остеомиелитом разность счета накопления индикатора (меченых лейкоцитов) была выше 1,56, и эти случаи были отнесены к истинно положительным. Данный критерий был положительным и у 2 пациентов с СДС без гнойных осложнений (ЛП). В остальных случаях (n=21) разность счета фиксации РФП была ниже 1,56, но у 3 пациентов был выставлен диагноз остеомиелит, и данные случаи были отнесены к ложноотрицательным результатам. В итоге были получены следующие показатели диагностической эффективности программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ с учетом добавленных симптомов: чувствительность – 86,4%, специфичность – 90,0%, диагностическая точность – 88,1%, положительная и отрицательная предсказательные ценности – 90,5% и 85,7% соответственно.

Добавив к балльной системе на основе МРТ два критерия ОФЭКТ, была получена новая балльная система оценки программно совмещенной методики ОФЭКТ/МРТ на основе положительной предсказательной ценности (таблица 2).

Используя вторую группу пациентов с подозрением на ОМ, получено пороговое значение наличия остеомиелита по результатам ROC-анализа, равное 12 (рисунок 5). Данный критерий является крайне высокоспецифичным и чувствительным (Se=95,5%, Sp=100,0%, AUC=99,5%).

Таблица 2 – Распределение баллов соответственно симптомам программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ

МР-симптомы	Баллы	ППС, %
Свищ/глубокая язва	4	100
Отек костного мозга	3	81
Костная деструкция	2	71
Отек мягких тканей	1	62

МР-симптомы	Баллы	ППС, %
Теносиновит	1	62
Дезорганизация мягких тканей	2	72
Накопление РФП в 1 или 2 костях	4	95
Разность счета накопления РФП более 1,56	3	90
<i>Примечание: 0–60% – 0 баллов; 61–70% – 1 балл; 71–80% – 2 балла; 81–90% – 3 балла; 91–100% – 4 балла</i>		

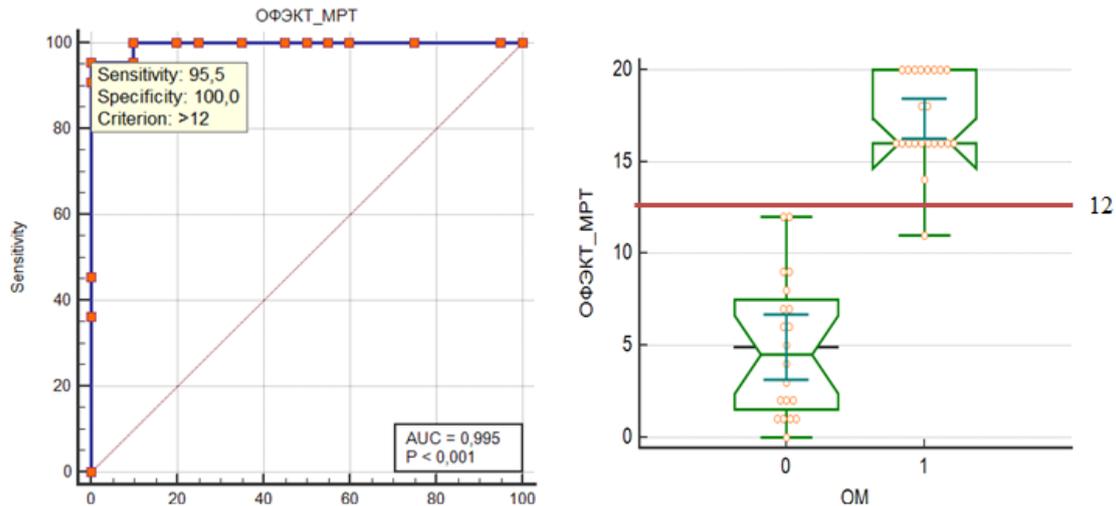


Рисунок 5 – ROC-анализ сумм баллов пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы

В результате, благодаря балльной оценке программно совмещенных изображений ОФЭКТ/МРТ, пациентов со стопой Шарко получилось перевести из группы ложноположительных результатов в группу истинно отрицательных результатов и тем самым повысить специфичность метода.

Клинический пример

Пациент М., 62 года, СД 2-го типа, смешанная форма СДС, стопа Шарко (рисунок 6). Выраженный болевой синдром, гиперемия и отечность левой стопы, преимущественно в области предплюсны.

Симптомы, определяемые у данного пациента по результатам программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ:

- отек костного мозга (ОКМ) – 3 балла
- костная деструкция (КД) – 2 балла
- отек мягких тканей (ОМТ) – 1 балл
- дезорганизация мягких тканей (ДМТ) – 2 балла
- теносиновит (Т) – 1 балл.

Итоговая сумма баллов равна 9. У данного пациента остеомиелит был исключен, что подтвердилось положительной динамикой при клиническом наблюдении, оперативных вмешательств не проводилось. Благодаря балльной системе на основании программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ случай ложноположительного результата был отнесен к истинно отрицательному результату.

В отдельных зарубежных статьях описываются различные подходы к количественной/полуколичественной оценке визуальных данных у пациентов с СДС. Так, Меасокк L. и соавт. в 2017 году опубликовали данные исследования 45 пациентов со стопой Шарко, которым проводилась МРТ с целью выявления наличия и степени тяже-

сти (за счет распространенности процесса) данного заболевания. В основу представленной полуколичественной шкалы легли такие МР-симптомы, как отек костного мозга и наличие перелома пораженной кости. Однако авторы отмечают, что необходимы дальнейшие исследования для утверждения этой системы оценки в качестве клинического инструмента мониторинга лечения и оценки результатов у данной категории больных (Meacock L., 2017).

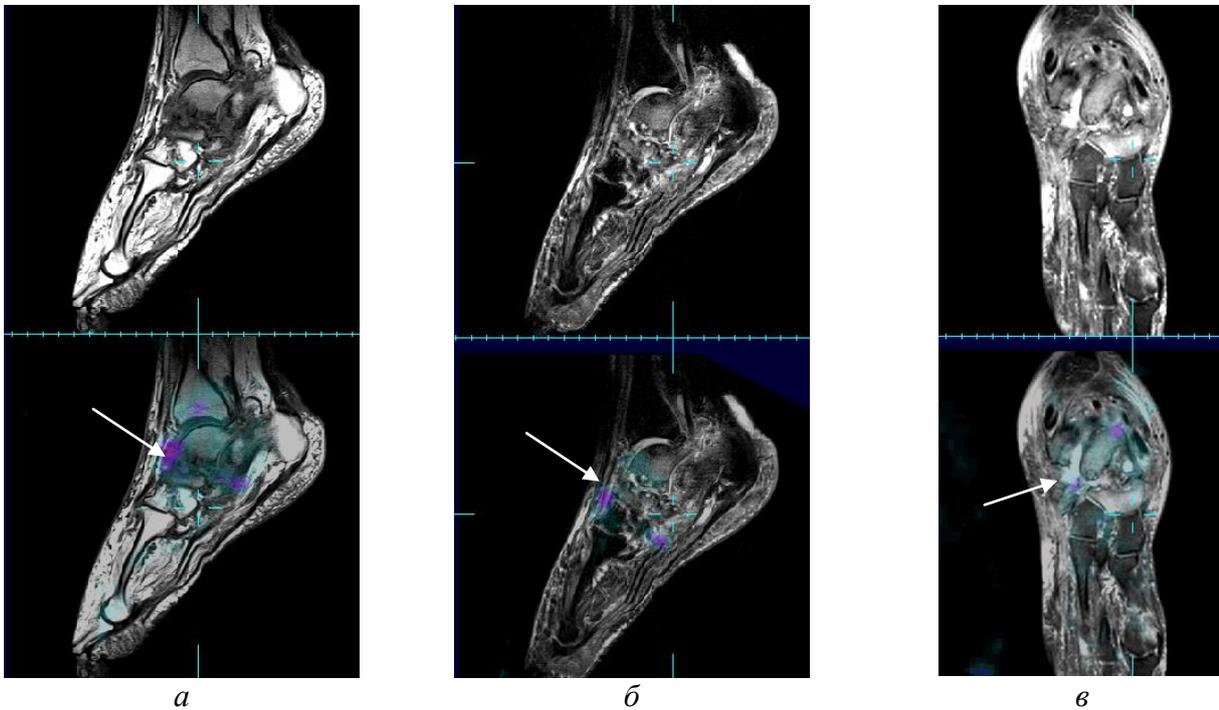


Рисунок 6 – Пациент М., 62 г., СД 2-го типа, смешанная форма СДС. Сагиттальные МР-томограммы стопы в T1-ВИ (а), в T2-ВИ (б) и коронарные МР-томограммы стопы в FSat (в) нативные (верхний ряд) и совмещенные с ОФЭКТ (нижний ряд). Повышенное накопление индикатора в костях и мягких тканях предплюсны (отмечено стрелками) в сочетании с дезорганизацией и подвывихом в суставе Шопара

Другой вариант балльной системы разработан и опубликован Markanday A. в 2014 году для выявления остеомиелита при синдроме диабетической стопы. В основе полученной шкалы лежит сочетанная оценка клиничко-лабораторных данных, например уровня СОЭ, продолжительности течения заболевания и видимого язвенного дефекта с такими визуальными данными, как примыкание язвы к кости на МРТ и/или гиперфиксация радиофармпрепарата при использовании сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами (Markanday A., 2014).

В данной диссертационной работе, в отличие от описанных выше исследований, на последнем этапе для улучшения показателей диагностической эффективности визуальных методик в диагностике остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы, была разработана балльная система оценки именно программно совмещенных ОФЭКТ/МРТ, которая на данном этапе является единственной в своем роде. К балльной системе на основе МР-симптомов были добавлены еще два радионуклидных симптома: визуализация гиперфиксации индикатора в одной либо в двух костях стопы (3 балла) и степень выраженности гиперфиксации РФП в зоне интереса по сравнению с симметричным участком другой конечности (4 балла). По результатам ROC-анализа было получено пороговое значение наличия остеомиелита при сумме баллов более 12. Данный количественный критерий является крайне высокоспецифичным и чувствительным

(Se=95,5%, Sp=100,0% и AUC=99,5%). Таким образом, приоритетным направлением лучевой диагностики осложненного течения синдрома диабетической стопы является применение гибридных, в том числе программно совмещенных, методов визуализации (Lauri C., 2017, Arnon-Sheleg E., 2018). При этом доступным, а также не только наиболее эффективным качественным, но и количественным/полуколичественным, с учетом разработанной балльной системы, способом диагностики остеомиелита дистальных отделов нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом является программно совмещенная ОФЭКТ/МРТ, что отражено как в многочисленных публикациях, преимущественно зарубежных, так и в данной работе.

ВЫВОДЫ

1. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами отражает активность воспалительного процесса на основании наличия прямой статистически значимой связи между накоплением РФП в зоне интереса и лабораторными показателями активности воспаления – СОЭ и количеством лейкоцитов ($r=0,35$, $p=0,001$ и $r=0,33$, $p=0,001$ соответственно).

2. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами и магнитно-резонансная томография обладают достаточно низкой специфичностью (63,2% и 89,5% соответственно) и относительно высокой чувствительностью (97,6% и 92,9% соответственно) в выявлении остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы.

3. Программно совмещенная ОФЭКТ/МРТ в оценке остеомиелита у больных с СДС характеризуется высокими показателями диагностической эффективности: чувствительность – 97,6%, специфичность – 92,1%, точность – 95,0%, положительная и отрицательная предсказательные ценности – 93,2% и 97,2% соответственно.

4. Использование разработанной балльной системы оценки программно совмещенных изображений ОФЭКТ/МРТ повышает специфичность выявления гнойного воспалительного процесса в костных структурах стоп у пациентов с СДС при достаточно высоких показателях диагностической эффективности (Se=95,5%, Sp=100,0%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью выявления наличия и активности гнойно-воспалительного процесса у пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы рекомендуется выполнение программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ.

2. При оценке результатов программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ у больных с осложненным течением синдрома диабетической стопы целесообразно использовать следующую балльную систему: наличие свищевого хода – 4 балла, локальное накопление РФП в одной или двух костях – 4 балла, отек костного мозга – 3 балла, разность счета накопления РФП по сравнению с симметричным участком более 1,56 – 3 балла, костная деструкция – 2 балла, дезорганизация мягких тканей – 2 балла, отек мягких тканей – 1 балл и наличие теносиновита – 1 балл.

3. Критерием наличия остеомиелита при балльной оценке программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ у пациентов с СДС является сумма баллов более 12, при Se=95,5% Sp=100,0%, AUC=99,5%.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Удодов В.Д. Возможности трехфазной сцинтиграфии в диагностике диабетической остеоартропатии / М.А. Зоркальцев, В.Д. Завадовская, О.Ю. Килина, А.П. Куражов, О.С. Шульга, В.Д. Удодов, Е.А. Красильникова, А.А. Ульбрехт, К.М. Попов // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 5–11.

2. Удодов В.Д. Исследование факторов, влияющих на эффективность мечения лейкоцитов коллоидным комплексом «^{99m}Tc-Технефит» / О.Ю. Килина, В.Д. Завадовская, М.А. Зоркальцев, В.Д. Удодов, М.А. Замышевская // Молекулярная медицина. – 2013. – № 4. – С. 51–54.

3. Удодов В.Д. Возможности ядерной медицины в выявлении остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы / В.Д. Завадовская, М.А. Зоркальцев, О.Ю. Килина, Т.В. Саприна, К.М. Попов, И.Н. Ворожцова, А.П. Куражов, М.А. Замышевская, В.Д. Удодов // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 2. – С. 20–23.

4. Удодов В.Д. Роль магнитно-резонансной томографии при исследовании больных с синдромом диабетической стопы / М.А. Замышевская, В.Д. Завадовская, М.А. Зоркальцев, В.Д. Удодов, Е.Г. Григорьев // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – № 4. – С. 31–37.

5. Удодов В.Д. Возможности программно совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии / магнитно-резонансной томографии в диагностике осложненного течения синдрома диабетической стопы / В.Д. Завадовская, М.А. Зоркальцев, В.Д. Удодов, М.А. Замышевская, О.Ю. Килина, А.П. Куражов, К.М. Попов // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 6. – С. 24–29.

6. Удодов В.Д. Гибридная ОФЭКТ/МРТ в диагностике синдрома диабетической стопы / В.Д. Удодов, М.А. Зоркальцев, В.Д. Завадовская, М.А. Замышевская, Е.Г. Григорьев, А.П. Куражов // Медицинская визуализация. – 2016. – № 2. – С. 36–42.

7. Пат. 2674867 Российская Федерация, А61В 5/055 (2006.01). Способ диагностики остеомиелита с использованием балльной системы оценки МРТ у пациентов с синдромом диабетической стопы / Удодов В.Д., Завадовская В.Д., Замышевская М.А., Зоркальцев М.А., Куражов А.П., Григорьев Е.Г. – № 2018111777; заявл. 03.04.2018; опубл. 13.12.2018, Бюл. № 35. – 6 с.

8. Удодов В.Д. Возможности сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в выявлении остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы / М.А. Зоркальцев, О.Ю. Килина, Т.В. Саприна, К.М. Попов, И.Н. Ворожцова, В.Д. Удодов, М.А. Замышевская // Невский радиологический форум 2013: сборник научных работ / под ред. проф. Н.А. Карловой. – СПб.: Элбис-СПб, 2013. – С. 132.

9. Удодов В.Д. Возможности МРТ в диагностике остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы / М.А. Замышевская, М.А. Зоркальцев, В.Д. Удодов, Е.Г. Григорьев, О.С. Шульга // Российский электронный журнал лучевой диагностики. Приложение: материалы VII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2013». – Москва, 2013. – Т. 3, № 2. – С. 463–464. – Режим доступа: www.rejr.ru.

10. Удодов В.Д. Исследование условий, необходимых для эффективного мечения лейкоцитов коллоидным комплексом «^{99m}Tc-Технефит» / О.Ю. Килина, М.А. Зоркальцев, В.Д. Удодов, М.А. Замышевская // Российский электронный журнал лучевой диагностики. Приложение: материалы VII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2013». – Москва, 2013. – Т. 3, № 2. – С. 465–466. – Режим доступа: www.rejr.ru.

11. Удодов В.Д. Возможности ядерной медицины в диагностике осложненного течения синдрома диабетической стопы / М.А. Зоркальцев, В.Д. Завадовская, О.Ю. Килина, Т.В. Саприна, К.М. Попов, И.Н. Ворожцова, А.П. Куражов, М.А. Замышевская, В.Д. Удодов // Научно-технический прогресс и радиология: материалы V Евразийского радиологического форума / под ред. д-ра мед. наук, проф., заслуженного деятеля РК Р.И. Рахимжановой. – Астана, 2013. – С. 91–92.

12. Udodov V. Investigation of the necessary conditions for effective leukocytes' labeling with the colloidal complex / V. Zavadvovskaya, O. Kilina, M. Zorkaltsev, V. Udodov, M. Zamyshvskaya, A. Kurazhov // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Abstracts Annual Congress of the EANM, Lyon, France, 2013. – Springer, 2013. – Vol. 40, Suppl. 2. – P. 109.

13. Udodov V. Hybrid SPECT-WBC/MRI in detection of osteomyelitis in patients with diabetic foot / M. Zorkaltsev, V. Zavadovskaya, O. Kilina, A. Kurazhov, V. Udodov, M. Zamyshvskaya // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Abstracts Annual Congress of the EANM, Lyon, France, 2013.* – Springer, 2013. – Vol. 40, Suppl. 2. – P. W 021.
14. Удодов В.Д. МРТ в диагностике остеомиелита на фоне диабетической стопы / М.А. Замышевская, М.А. Зоркальцев, Е.Г. Григорьев, В.Д. Удодов, В.Д. Завадовская // *Лучевая диагностика и терапия в реализации национальных проектов: сборник материалов Конгресса Российской ассоциации радиологов.* – Москва, 2013. – С. 116–117.
15. Удодов В.Д. МРТ-аспекты диагностики осложненного течения синдрома диабетической стопы / М.А. Замышевская, В.Д. Завадовская, В.Д. Удодов, М.А. Зоркальцев, Е.Г. Григорьев // *Российский электронный журнал лучевой диагностики. Приложение: материалы VIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2014».* – Москва, 2014. – Т. 3, № 2. – С. 433–434. – Режим доступа: www.rejr.ru.
16. Удодов В.Д. Роль программно совмещенной ОЭФКТ/МРТ в выявлении остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы / В.Д. Удодов, М.А. Зоркальцев, М.А. Замышевская, В.Д. Завадовская, Е.Г. Григорьев, А.П. Куражов, К.М. Попов // *Материалы III съезда врачей лучевой диагностики Сибирского Федерального округа, г. Красноярск, 2–3 октября 2014 г.* / под ред. засл. врача РФ д-ра мед. наук, проф. С.И. Жестовской. – Красноярск: КрасГМУ; М.: МИК, 2014. – С. 115.
17. Udodov V. Radiolabeled WBC-scintigraphy versus magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in diabetic patients with suspected osteomyelitis of the foot / M. Zorkaltsev, V. Zavadovskaya, V. Udodov, M. Zamyshvskaya, E. Grigoryev, A. Kurazhov // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Abstracts Annual Congress of the EANM, Gothenburg, Sweden, 2014.* – Springer, 2014. – Vol. 41, Suppl. 2. – S. 590.
18. Udodov V. Three-phase scintigraphy and magnetic resonance angiography in evaluation of blood flow in patients with complicated course of diabetic foot syndrome / M. Zorkaltsev, V. Zavadovskaya, M. Zamyshvskaya, V. Udodov, A. Kurazhov, E. Grigoryev, O. Kilina // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Abstracts Annual Congress of the EANM, Gothenburg, Sweden, 2014.* – Springer, 2014. – Vol. 41, Suppl. 2. – S. 591.
19. Удодов В.Д. Использование программно совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/ магнитно-резонансной томографии в диагностике осложненного течения синдрома диабетической стопы / В.Д. Удодов, В.Д. Завадовская, М.А. Замышевская, М.А. Зоркальцев, Е.Г. Григорьев // *Материалы IV съезда врачей лучевой диагностики Сибирского федерального округа, г. Омск, 20–21 сентября 2016 г.* / под ред. зав. каф. лучевой диагностики ФГБОУ ВО ОмГМУ, д-ра мед. наук, проф. Ю.Т. Игнатьева. – Омск: ОмГМУ, 2016. – С. 157–159.
20. Udodov V. Diabetic patients with suspected foot osteomyelitis: SPECT-WBC/MRI versus SPECT-WBC/CT / M. Zorkaltsev, A. Kurazhov, V. Zavadovskaia, M. Zamyshvskaya, V. Udodov, E. Grigoriev // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Abstracts Annual Congress of the EANM, Barcelona, Spain, 2016.* – Springer, 2016. – Vol. 43, Suppl. 1. – P. W08.
21. Udodov V. Efficacy of radiological methods in diagnosing diabetic foot infection / M. Zorkaltsev, V. Zavadovskaia, A. Kurazhov, V. Udodov, M. Zamyshvskaya, O. Kilina, E. Grigoriev // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Abstracts Annual Congress of the EANM, Barcelona, Spain, 2016.* – Springer, 2016. – Vol. 43, Suppl. 1. – P. 139.
22. Удодов В.Д. Использование программно-совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии в диагностике остеомиелита на фоне синдрома диабетической стопы / В.Д. Удодов, В.Д. Завадовская, М.А. Замышевская, М.А. Зоркальцев, Е.Г. Григорьев // *Юбилейный Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов: сборник тезисов.* – СПб.: Человек и его здоровье, 2016. – С. 214–215.
23. Удодов В.Д. Сравнение диагностических возможностей ОФЭКТ/КТ и ОФЭКТ/МРТ в оценке осложненного течения синдрома диабетической стопы / В.Д. Удодов, В.Д. Завадовская, М.А. Замышевская, М.А. Зоркальцев, Е.Г. Григорьев, А.П. Куражов, Т.В. Жогина // *Сборник*

материалов IX всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Цивьяновские чтения», посвященной 70-летию Новосибирского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, г. Новосибирск, 25-26 ноября 2016 г. / под общ. ред. М.А. Садового, Е.В. Мамоновой. – Новосибирск: ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна», ООО «Сибирское университетское издательство», 2016. – Т. 3. – С. 912–916.

24. Udodov V. Diagnosing diabetic foot infection: efficiency of radiological methods // M. Zorkaltsev, V. Zavadovskaia, A. Kurazhov, V. Udodov, M. Zamyshevskaiia, E. Grigoriev // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Abstracts Annual Congress of the EANM, Vienna, Austria, 2017. – Springer, 2017. – Vol. 44, Suppl. 2. – S. 852.

25. Удодов В.Д. Диагностические возможности программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ в оценке остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы / В.Д. Удодов, М.А. Зоркальцев, В.Д. Завадовская, М.А. Замышевская, Е.Г. Григорьев // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 55-летию ЦНИЛ СибГМУ (1-3 ноября 2017 г., Томск, Россия) / под ред. А.Г. Першиной. – Томск: Изд-во СибГМУ, 2017. – С. 36.

26. Udodov V. Diabetic foot complicated by osteomyelitis: the role of multiparametric magnetic resonance tomography // M. Zamyshevskaiia, M. Zorkaltsev, V. Zavadovskaia, V. Udodov, E. Grigoriev // Insights into Imaging (The ECR Book of Abstracts, Vienna, Austria, 2018). – Vol. 9, Suppl. 1. – B0728.

27. Удодов В.Д. Синдром диабетической стопы: сравнение диагностических возможностей ОФЭКТ/КТ и ОФЭКТ/МРТ / В.Д. Удодов // Невский радиологический форум – 2018. Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 1(9). – С. 187.

Список сокращений

ИО	– истинно отрицательный результат
ИП	– истинно положительный результат
КС	– контрастное средство
ЛО	– ложно отрицательный результат
ЛП	– ложноположительный результат
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОМ	– остеомиелит
ОПС	– отрицательная предсказательная способность
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ППС	– положительная предсказательная способность
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РФП	– радиофармпрепарат
СД	– сахарный диабет
СДС	– синдром диабетической стопы
18F-ФДГ	– 18F-фтордезоксиглюкоза
99mTc	– технеций 99m
Ac	– диагностическая точность
DICOM	– Digital Imaging and Communications in Medicine, цифровые изображения и коммуникации в медицине
HbA1C	– гликированный гемоглобин
(PD)-FSat	– режим жироподавления
PVN	– отрицательная предсказательная способность
PVP	– положительная предсказательная способность
ROC	– receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника
Se	– диагностическая чувствительность
Sp	– диагностическая специфичность

T1-FLASH – T1- fast low angle shot-последовательность
T1-SE – T1- спиновое эхо
T1(T2)-ВИ – T1(T2)- взвешенное изображение

Научное издание

Удодов Владимир Дмитриевич

**Возможности программно совмещенной однофотонной эмиссионной
компьютерной томографии / магнитно-резонансной томографии
в диагностике осложненного течения синдрома диабетической стопы**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать . . . 2019. Формат 60×84/16.
Усл. печ. л. 1,4. Тираж 100 экз. Заказ № .

Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.
Тел. (3822) 533018.