

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

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)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Завадовская Вера Дмитриевна

Томск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Сахарный диабет и синдром диабетической стопы.....	11
1.2 Лучевые методы диагностики осложненного течения СДС.....	15
1.2.1 Рентгенография и компьютерная томография	16
1.2.2 Магнитно-резонансная томография	18
1.2.3 Радионуклидная диагностика.....	19
1.2.3.1 Трехфазная остеосцинтиграфия	21
1.2.3.2 Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами.....	22
1.2.3.3 Сцинтиграфия с неспецифическими индикаторами воспаления.....	25
1.2.3.4 Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ	27
1.2.4 Гибридные методы визуализации.....	27
1.2.5 Балльная оценка данных лучевых методов диагностики.....	30
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	32
2.1 Характеристика клинического материала.....	32
2.2 Характеристика состояния стоп при СДС.....	35
2.3 Лучевые методы исследования	38
2.3.1 Методика рентгенографии	38
2.3.2 Методика магнитно-резонансной томографии	38
2.3.3 Методика сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами.....	39
2.3.4 Методика пространственного совмещения результатов ОФЭКТ и МРТ	40
2.3.5 Верификация полученных результатов	40
2.3.6 Методы статистической обработки полученных данных	41
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
3.1 Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами у больных с осложненным течением синдрома диабетической стопы	43

3.2 МРТ у пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы.....	50
3.3 Разработка балльной системы для оценки МРТ пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы	58
3.4 Программно совмещенная ОФЭКТ/МРТ в диагностике осложненного течения синдрома диабетической стопы.....	67
3.5 Разработка балльной системы для оценки программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ у пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы.....	71
4. ОБСУЖДЕНИЕ	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из самых тяжелых и распространенных 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.

Согласно классификации на основании патогенеза синдром диабетической стопы подразделяется на три основные формы: ишемическую, нейропатическую и смешанную (нейроишемическую). Присоединение инфекционного процесса в пораженной стопе с дальнейшим развитием остеомиелита (ОМ) приводит к необходимости ампутации нижней конечности. Согласно статистике отмечается высокая частота летальных исходов у пациентов, которые подвергались радикальному хирургическому вмешательству по поводу осложненного течения СДС. Показатель летальности, согласно данным ряда авторов, в течение 1 года после ампутации нижней конечности достигает до 41%, а в течение 5 лет показатель летальности составляет 68% (Jorgenson M., Almadi T., 2014).

Проведение адекватной и своевременной терапии при осложненном течении синдрома диабетической стопы основано на наиболее раннем выявлении гнойно-воспалительных поражений костной ткани. Однако выявление ОМ у данной категории больных зачастую связано с затрудненной дифференциацией 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, как основополагающий метод, несмотря на невысокую диагностическую точность (13–60%) в выявлении остеомиелита (Naraynsingh V., 2011; Heiba S., 2017). Компьютерная томография (КТ) ввиду высокой пространственной разрешающей способности и детальной визуализации костно-деструктивных изменений 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 при применении 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., 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, меченных 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 сцинтиграммах используют томографические гибридные медицинские аппараты (Shagos C., 2015; Heiba S., 2017). Так, большинство современных аппаратов для радионуклидной диагностики, например ПЭТ, совмещены с КТ, реже встречаются ПЭТ, совмещенные с магнитно-резонансным томографом. Аппараты для проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии чаще всего совмещены с КТ. Благодаря специализированному программному обеспечению существует возможность получить гибридные/программно совмещенные изображения радионуклидного исследования с любым томографическим методом исследования (КТ или МРТ). Однако, согласно отдельным данным, МРТ имеет ряд преимуществ и может быть методом выбора: во-первых, он обладает высокой чувствительностью в выявлении гнойно-некротических изменений стопы на основании оценки состояния костного мозга, во-вторых, метод способен визуализировать и костные, за счет костного мозга, и мягкотканые структуры и, в-третьих, МРТ не несет лучевой нагрузки. Однако, на сегодняшний день не изучены возможности гибридной ОФЭКТ/МРТ, в том числе в диагностике остеомиелита у пациентов с СДС (Knešaurek K., 2015).

Особого внимания заслуживает тот факт, что тактика ведения и прогноз пациентов с гнойно-некротическими процессами стоп при сахарном диабете во многом зависят от наиболее раннего и достоверного выявления его наличия (Chang W., 2018; Nather A., 2018). А полученные у данной группы пациентов качественные данные МРТ и программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ необходимо систематизировать с целью возможности их применения врачами-клиницистами и проведения максимально точной дифференциальной диагностики остеомиелита и стопы Шарко. В связи с этим возникает необходимость создания системы оценки лучевых симптомов, наиболее доказательным вариантом которой служит обоснованная количественная/полуколичественная оценка при подозрении на остеомиелит на фоне СДС.

В последние десятилетия встречаются единичные публикации, посвященные разработке балльных систем для повышения диагностической эффективности выявления остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы. В связи с высокой информативностью и доступностью среди методов визуализации для создания балльных систем используется МРТ. В частности, созданы балльные системы выявления острой диабетической артропатии по данным МРТ и остеомиелита на фоне СДС, в которой одновременно учитываются данные как лабораторных, так и лучевых методов диагностики, которые, однако ограничены малой выборкой симптомов (Markanday A., 2014; Meakock L., 2017).

Таким образом, разработка новых методов лучевой диагностики и новых методологических подходов к существующим на данный момент визуальным модальностям для выявления у пациентов с синдромом диабетической стопы остеомиелита является актуальной проблемой современной клинической медицины, которая на мировом уровне до сегодняшнего дня остается окончательно нерешенной.

Цель

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

Задачи

1. Оценить возможности магнитно-резонансной томографии и сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в диагностике остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы.
2. Определить диагностическую эффективность программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ в оценке гнойно-некротических изменений в костных структурах у больных с осложненным течением синдрома диабетической стопы.

3. На основании программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ разработать диагностические критерии гнойно-воспалительного поражения мягких тканей и костей у больных с синдромом диабетической стопы, 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 программно совмещенных изображений ОФЭКТ/МРТ в диагностике гнойно-некротических изменений стоп больных с синдромом диабетической стопы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обосновано и внедрено в клиническую практику применение программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ в оценке осложненного остеомиелитом синдрома диабетической стопы.

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 синдромом диабетической стопы.

На основании выполненного исследования автором была разработана балльная система оценки наличия остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы, как на основании магнитно-резонансной томографии, так и на основании методики программно 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 клинико-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 синдромом диабетической стопы на основе указанных 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 синдромом диабетической стопы.

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

Обоснованность и достоверность полученных результатов

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

Апробация работы

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 2017 г.); X Невском радиологическом форуме (г. Санкт-Петербург, 27–28 апреля 2018 г.)

По теме научно-квалификационной работы опубликованы 27 работ, из них 6 статей в журналах, рецензируемых ВАК, и 1 патент РФ.

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 24 таблиц и 30 рисунков.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Сахарный диабет и синдром диабетической стопы

Сахарный диабет (СД) входит в группу социально значимых заболеваний, включающую также онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, что обусловлено его высокой распространенностью, непрерывным увеличением количества больных и хроническим прогрессирующим течением с развитием осложнений [1, 2, 6]. Согласно последним литературным данным на сегодняшний день в мире отмечено около 415 млн больных СД, к 2040 г. вероятен рост данного показателя до 642 млн [16, 124]. Согласно анализу базы данных Федерального (ранее Государственного) регистра СД, в которую включены 79 регионов РФ, на 31.12.2016 года общее число пациентов с СД составляло 4,348 млн чел. (2,97% населения РФ), из них: 92% (примерно 4 млн) – больные СД 2-го типа, 6% (255 тыс.) – СД 1-го типа и 2% (75 тыс.) – пациенты с другими типами СД. При этом распространенность СД на 100 тыс. населения составила: СД1 – 164,19, СД2 – 2637,17, другие типы СД – 50,62. Показатели смертности в расчете на 100 тыс. населения на конец 2016 года в РФ отмечались при СД 1-го типа – 2,1/100 тыс., при СД 2-го типа: 60,29/100 тыс., при других типах СД: 0,57/100 тыс. населения [16].

Одним из распространенных осложнений СД, наряду с нейро-, нефро- и ретинопатиями, является поражение скелета, а именно синдром диабетической стопы [38]. В РФ синдром диабетической стопы (СДС) в 2016 году был зарегистрирован у 4,3% пациентов с СД 1-го типа и 2% пациентов с СД 2-го типа [16].

Синдром диабетической стопы (СДС), согласно определению Международной рабочей группы экспертов по сахарному диабету 1998 года, включает в себя «инфицирование, изъязвление и/или деструкцию глубоких тканей, развивающуюся в сочетании с неврологическими расстройствами и поражением периферических магистральных артерий различной степени

выраженности» [159]. Среди всех суставов стоп наиболее часто поражаются предплюсне-плюсневые (60 %) суставы, в меньшем количестве – плюсне-фаланговые (30%) и голеностопные (10% больных), при этом выявляется преимущественно одностороннее поражение [4, 5, 109]. В основе патогенеза СДС лежат патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла и костных структур, что представляет непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов, особенно остеомиелита и гангрены конечности [52, 84, 111].

Согласно данным ряда авторов, СДС возникает в 80% случаев СД и в половине из них приводит к ампутации одной или обеих нижних конечностей [99, 116, 146, 150]. Инфекции стопы являются одной из наиболее распространенных причин госпитализации пациентов с сахарным диабетом и составляют до 20% всех госпитализаций, связанных с данным заболеванием [138].

Успешное ведение инфицированного СДС зависит в значительной степени от точности выявления наличия инфекционного процесса и его локализации: в костях или мягких тканях, что в ряде случаев является трудной клинической задачей [107, 162]. Достаточно часто пациентам с СДС проводится костная биопсия с забором материала, однако могут появляться как ложноотрицательные результаты – при лечении антибиотиками, так и ложноположительные – при контаминации образца во время биопсии [1, 170]. Поэтому неинвазивная диагностическая визуализация часто используется для постановки диагноза во многих клинически неоднозначных случаях [41, 61, 103].

Инфекционные процессы при СДС значительно увеличивают показатели заболеваемости и смертности среди данной категории пациентов [12, 15, 121]. Пациенты с диабетической стопой входят в группу риска, поскольку у них риск госпитализаций возрастает в 55 раз, а ампутаций – в 154 раза по данным отдельных авторов [32, 97]. На сегодняшний день 6–10% всех пациентов, страдающих сахарным диабетом, нуждаются в данном оперативном вмешательстве. При этом около двух третей пациентов погибают вследствие гангрены и остеомиелита [43]. Стоит особо отметить, что не менее 40–60% всех

нетравматических ампутаций нижних конечностей также проводится больным СД, а трофическая язва стопы является основной причиной указанных хирургических вмешательств в 85% случаях [76, 77, 149]. Период госпитализации у пациентов с СДС в среднем на 50% превышает таковой у больных с неосложненными формами сахарного диабета, а сроки заживления язв на амбулаторном этапе составляют от 6 до 14 недель. Более того, пациенты с большой ампутацией одной конечности подвергаются высокому риску ампутации контралатеральной конечности [17]. В другом исследовании было подсчитано, что около 30–50% пациентов с сахарным диабетом и выполненной ампутацией подвергаются повторной ампутации в течение 1–3 лет, а 50% случаев сопровождаются летальным исходом в течение 5 лет после первоначальной ампутации [26]. Таким образом, СДС является осложнением СД, требующим достаточно длительной госпитализации с последующей реабилитацией, а также дополнительных расходов, связанных с осуществлением ухода в амбулаторных условиях [69, 88, 152]. Ранняя инвалидизация пациентов с данным синдромом и его осложнениями обуславливает большую медико-социальную значимость заболевания [13, 96].

Патогенез СДС определяется совокупностью нейро- и ангиопатии, а именно макро- и микроангиопатии [112, 137]. При микроангиопатии в первую очередь в мембране капилляров накапливаются липиды, гликопротеиды и мукополисахариды, в результате происходит утолщение мембраны в несколько раз с последующим ее расслоением с отложением коллагеновых волокон. Указанные морфологические изменения приводят к нарушению процессов селективной фильтрации биологических жидкостей и обменной диффузии, что, в свою очередь, препятствует удалению продуктов обмена, а также обеспечению тканей питательными веществами и кислородом. Развившаяся гипоксия вызывает деструкцию и дезорганизацию тканей вплоть до возникновения гангренозных и некротических процессов [42]. Макроангиопатия при СД характеризуется атеросклеротическими поражениями средних и мелких артерий и артериол от подколенной области до артерий стоп, которые развиваются на несколько раньше

и протекают более злокачественно. Наиболее специфическим и частым проявлением диабетических ангиопатий является медиокальциноз, его частота и интенсивность возрастают по направлению к дистальным артериям конечностей [19]. Полинейропатия – это результат сочетанного нарушения метаболизма глюкозы в нервной ткани, гликолизирования мембран нервных клеток и повреждения *vasa nervorum* [20]. Соматическая и автономная нейропатии рассматриваются в некоторых научных публикациях в качестве самостоятельных факторов развития трофической язвы. Так, соматическая, длительно протекающая сенсомоторная нейропатия способствует характерной деформации стопы, препятствующей ее нормальному положению при ходьбе и стоянии [128]. А сенсорная диабетическая нейропатия характеризуется снижением всех видов чувствительности [169]. Таким образом, стопа, лишенная механизмов защиты (отсутствие реакции на механическую, термическую, химическую травму), имеет высокий риск развития гнойно-некротических поражений, в том числе остеомиелита [19, 76].

Особая роль в развитии инфекционного процесса стоп отводится общему и местному иммунодефициту [62]. СД сопровождается значительным энергетическим дефицитом, и, как следствие, нарушением адаптационных механизмов организма, что приводит к угнетению клеточного и гуморального звеньев иммунитета, и, кроме того, к недостаточности факторов неспецифической защиты организма. В качестве одного из значимых дефектов иммунной системы при СД рассматривается снижение способности нейтрофилов к фагоцитозу микроорганизмов, что приводит к неполному уничтожению антигена. Однако являются ли эти нарушения следствием метаболических изменений или результатом нарушенной микроциркуляции – вопрос остается спорным [10, 161].

Во многих случаях клинический диагноз СДС затруднен, так как приблизительно у 2/3 пациентов с ОМ на фоне СДС результаты гистопатологического исследования биопсии кости являются сомнительными и не всегда выявляются признаки костного воспаления. Кроме того, клинические признаки инфекции стопы, такие как эритема или уплотнение, могут быть

замаскированы уменьшенным притоком крови при выраженном ишемическом компоненте. Другие общие признаки инфекции, такие как повышение уровня лейкоцитов, СОЭ или температуры тела не выявляются в среднем в 50% случаев [31, 72].

В зависимости от степени выраженности поражения сосудистого русла и периферических нервных стволов и окончаний выделяют следующие формы диабетической стопы: ишемическую (5–10%), нейропатическую (60–75%) и смешанную (нейроишемическую 20–30%) [135]. Существуют также и другие классификации синдрома диабетической стопы. Например, классификация Фонтейна-Лериша-Покровского распределяет пациентов в зависимости от степени хронической артериальной недостаточности, (PEDIS) – в зависимости от наличия факторов, влияющих на заживление раневой поверхности, и другие [145].

Таким образом, высокий риск осложненного течения синдрома диабетической стопы, тяжесть возникающих осложнений и их последствий, а также сложности их лечения создают необходимость более ранней и точной диагностики возникающих патологических процессов [25, 35].

1.2 Лучевые методы диагностики осложненного течения СДС

При наличии длительно существующего язвенного дефекта, особенно с гнойным отделяемым, пациентам с СДС проводятся лабораторные методы диагностики, включающие обязательные мазки с поверхности язвы с последующим микробиологическим исследованием и чрескожную пункционную биопсию костной ткани в случае подозрения на остеомиелит [24, 82]. Однако данные лабораторные тесты актуальны в случае активно протекающего воспалительного процесса, хотя зачастую пациентам сахарным диабетом требуется ранняя диагностика состояния периферических отделов конечности с целью их сохранения и визуализации латентно протекающих процессов. В данном направлении приоритеты отданы лучевым методам исследования, включающим на сегодняшний день классическую рентгенографию, магнитно-резонансную и

компьютерную томографии, а также радионуклидные методы диагностики [37, 91, 117].

1.2.1 Рентгенография и компьютерная томография

Рентгенография по сей день рассматривается многими авторами в качестве базового, зачастую скринингового, экономически доступного метода лучевого исследования пациентов с СДС [30, 75]. Кальциноз стенок межпальцевых артерий свидетельствует о наличии СД, поскольку данные сосуды редко кальцинируются у пациентов без диабета. На рентгенограммах может быть видно скопление газа в мягких тканях стоп. Отдельным симптомом инфекционного процесса может быть уплотнение и утолщение мягких тканей. Также к появлению локальных участков повышения плотности мягких тканей стоп приводят локальное скопление жидкости и мозоль, в последствии прогрессирующая в язву. Язвы могут быть или не быть видимыми в зависимости от их размера и локализации. В целом все эти нарушения мягких тканей более четко проявляются при непосредственном визуальном осмотре стоп [91]. В свою очередь наличие отека мягких тканей в сочетании с периостальной реакцией, кортикальной костной деструкцией, локальной остеопенией и повышенной прозрачностью кости являются рентгенологическими признаками остеомиелита. Эти костные изменения становятся очевидными только на 10–14-й день течения остеомиелита и при условии 50% потери костной массы. В плане выявления остеомиелита на фоне СДС обычные рентгенограммы не являются ни чувствительными, ни специфичными, так как чаще всего воспалительный процесс может быть замаскирован рядом деформаций, возникающих как в рамках сахарного диабета, так и в результате других заболеваний, в частности ревматологических [81]. Классической рентгенологической картиной при СДС является картина острой диабетической нейроартропатии или стопы Шарко: прогрессирующей, с вовлечением суставов, деструкции костей стоп, сопровождающейся образованием костных фрагментов [59]. Таким образом, возникают сложности в

дифференциации деструктивно-литических процессов: в рамках асептического воспаления либо гнойного расплавления кости, что приводит к крайне низким показателям диагностической эффективности классической рентгенографии у пациентов с СДС при подозрении на остеомиелит [80, 97]. В результате в большинстве исследований чувствительность рентгенологического исследования варьирует в пределах 52–93%, специфичность – 33–92%, а диагностическая точность не превышает 50–60% [148]. Таким образом, рентгенография менее чувствительна по сравнению с другими методами визуализации в оценке осложненного течения СДС.

Данные об информативности компьютерной томографии в диагностике осложненного течения СДС скудны и неоднозначны. Компьютерная томография при синдроме диабетической стопы используется для обнаружения инородных тел, а также уточнения информации о протяженности деструктивных изменений костной ткани и вовлечения мягкотканых структур за счет отсутствия суммационного эффекта и высокой разрешающей способности [74]. Также КТ по сравнению с рентгенологическим исследованием значительно более чувствительна в выявлении костных секвестров, кортикальной деструкции, периостита и наличия газа в мягких тканях и костях [98]. На ранних этапах развития заболевания указанные признаки остеомиелита достаточно сложно выявить на рентгенограмме, но они могут быть визуализированы на КТ. Однако важными ограничениями применения КТ именно у пациентов с СД является необходимость оценки состояния мягких тканей путем контрастирования йодсодержащими препаратами, с которыми связан, с одной стороны, риск развития аллергических реакций, с другой – риск развития контраст-индуцированной нефропатии, что особенно актуально ввиду уже существующей у таких больных в той или иной степени диабетической нефропатии, а также риск, связанный с воздействием ионизирующего излучения [86]. Именно поэтому КТ редко используется в качестве рутинного диагностического метода выявления остеомиелита на фоне СДС, в то же время данный метод описывается современными авторами как важная составляющая гибридных методик

(ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ), позволяющая визуализировать анатомическое строение стоп и их морфологические изменения [168].

1.2.2 Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография используется с целью диагностики остеомиелита у пациентов СДС уже более тридцати лет [27, 115, 120, 144]. За этот длительный период времени многими авторами признана высокая диагностическая эффективность МРТ в индикации воспаления различных локализаций, а сам метод является одним из наиболее изученных у пациентов с СДС [21, 83]. Показатели диагностической эффективности МРТ на порядок превышают результаты рентгенографии, в связи с этим данный метод относится к наиболее точным и отдельными авторами рассматривается как «золотой» стандарт в лучевой диагностике СДС с осложненным течением. Также МРТ отличается высокой информативностью в визуализации анатомических структур опорно-двигательного аппарата, включая его дистальные отделы [89, 90, 147]. Так, показатели чувствительности МРТ при СДС варьируют в пределах 80–90% по данным ряда авторов. Специфичность МРТ у данной категории пациентов колеблется от крайне низких (35–37%) показателей до умеренно высоких значений (до 80%) [67, 81].

Важнейшими преимуществами МРТ являются возможность бесконтрастной визуализации состояния костного мозга и мягких тканей, также точная локализация гнойно-некротических процессов и отсутствие лучевой нагрузки на пациента [90, 139]. Однако сложнейшей клинико-диагностической задачей даже на сегодняшний день остается трудность в отличии гнойно-воспалительного процесса и острой диабетической остеоартропатии, с учетом того, что оба процесса сопровождаются сходными МР-симптомами, а это достаточно часто приводит к появлению ложноположительных результатов при МРТ в диагностике остеомиелита на фоне СДС [87, 119, 155].

Также не стоит забывать и о широком спектре противопоказаний и ограничений для проведения МРТ: наличии кардиостимулятора, больших металлических имплантатов, ферромагнитных имплантатов и осколков, кровоостанавливающих клипс и зажимов сосудов различной локализации, а также клаустрофобии и др. [171].

Несмотря на применение стандартных последовательностей в виде T1-ВИ, T2-ВИ, режима жироподавления (FSat), ряд авторов указывают на информативность дополнительного использования количественной оценки диффузно-взвешенных изображений (DWI), однако такие публикации на данный момент немногочисленны [124, 158].

Приводятся данные об одномоментном использовании нескольких магнитно-резонансных модальностей для более полной, комплексной оценки как морфологических, так и функциональных изменений стоп при осложненном течении СДС, что также не столь широко освещено в литературных источниках [49].

Новым направлением лучевой диагностики является разработка гибридных методик, включающих МРТ как компонент для анатомической визуализации. Отмечаются возможности МРТ при совмещении с ОФЭКТ и ПЭТ, в том числе при подозрении на СДС, осложненный гнойно-воспалительными процессами [92].

1.2.3 Радионуклидная диагностика

Методы радионуклидной диагностики широко применяются для оценки периферических отделов нижних конечностей при подозрении на гнойно-воспалительные процессы, в том числе остеомиелит на фоне СДС [22]. Среди наиболее часто применяемых методов ядерной медицины указываются трехфазная остеосцинтиграфия, сцинтиграфия с галлием и с мечеными лейкоцитами [165]. С недавнего времени ФДГ упоминается авторами в качестве препарата для изображения инфекционных процессов, в том числе стоп при СД. Указанные методы радионуклидной диагностики являются крайне

чувствительными как в отношении выявления инфекции мягких тканей, так и при выявлении остеомиелита, кроме того, описаны достаточно высокие показатели диагностической эффективности изотопных методик в выявлении остеомиелита на фоне острой диабетической артропатии [94]. При наличии предшествующих изменений кости (нейроартропатии, травмы, дегенеративных изменений) сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами обеспечивает наилучшую общую чувствительность и специфичность выявления воспаления. Однако сведения о возможностях радионуклидных методов в диагностике СДС, осложненного остеомиелитом, неоднозначны ввиду низкой разрешающей способности указанных методов, в связи с чем точная анатомическая локализация выявленного патологического процесса затруднительна [132]. Для оценки стоп данное ограничение особенно актуально в связи с небольшими размерами исследуемых костных структур, а также в связи со сложностью отличия воспалительного процесса в костях и мягких тканях. Кроме того, для остеосцинтиграфии характерны положительные результаты для острой нейроартропатии, что затрудняет дифференциальную диагностику негнойного и гнойного воспаления [136].

С целью диагностики воспалительных процессов используются РФП, обладающие разными механизмами аккумуляции в зонах интереса, в том числе включая непосредственную визуализацию бактериального агента.

Стоит отметить, что сцинтиграфические методы диагностики характеризуются определенными достоинствами и недостатками, а также разными показателями диагностической эффективности. В диагностике СДС, осложненного гнойно-воспалительными процессами, приоритеты отданы высокоспецифичным методам исследования, однако, нередко используются методики с неспецифическими индикаторами воспаления, направленные на непосредственное выявление патологического процесса [58]. Таким образом, на сегодняшний день не существует единого метода радионуклидной диагностики при оценке гнойных воспалительных процессов, в том числе и у пациентов с СДС.

1.2.3.1 Трехфазная остеосцинтиграфия

Длительное время трехфазная остеосцинтиграфия расценивалась как метод, информативный для выявления остеомиелита у пациентов с отрицательными рентгенологическими данными, и на сегодняшний день данный метод является достаточно распространенным в отечественной клинической практике для диагностики воспаления, в том числе гнойного [36]. Указанный метод позволяет визуализировать кровоток, асимметрично усиленный в интересующей области, обнаружить участки повышенного накопления радиофармпрепарата в мягкотканную и костную фазы в зависимости от повышенной за счет воспаления сосудистой проницаемости и от степени остеобластической активности [70]. Однако механизм накопления РФП при данном исследовании приводит к низким показателям его специфичности. Остеомиелит приводит к изменениям во всех трех фазах, в то же время флегмона или отек мягких тканей демонстрируют повышенное поступление и накопление РФП только в первые две фазы. При целлюлите может возникать незначительная диффузная повышенная фиксация РФП в кости в результате воспаления, но данная картина отличается от более очагового интенсивного накопления препарата в зоне интереса, наблюдаемого при остеомиелите. Однако метод сопровождается большим количеством ложноположительных результатов и участков гиперфиксации, в том числе в третью фазу исследования, которые могут наблюдаться при ремоделировании кости, например заживлении перелома, нейропатической остеоартропатии или недавней операции. Ложные результаты могут возникать, когда в связи с уменьшением кровотока, РФП не достигает зоны интереса, что особенно актуально в случае сопутствующего атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей на фоне СД. Согласно обзору Schauwecker средняя чувствительность данного метода может достигать до 94%, а специфичность – 95%. А по данным Fosbol и соавторов (2017) чувствительность и специфичность трехфазной остеосцинтиграфии могут достигать 88% и 78% соответственно [165]. Однако указанные данные применимы только к пациентам, не имеющим

сопутствующих деформаций стоп в результате основного или сопутствующих заболеваний. Иначе чувствительность остается высокой – на уровне 95%, но ее удельный вес снижается до 38–67% [36, 97]. Крайне низкие показатели специфичности метода ограничивают его использование у пациентов с СДС, осложненным остеомиелитом.

1.2.3.2 Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами

Все существующие радионуклидные методы диагностики воспаления принято классифицировать на специфические и неспецифические. К специфическим методам индикации воспаления, широко применяемым в современной клинической практике, относятся сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами и сцинтиграфия с мечеными антибиотиками.

Высокая диагностическая эффективность сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в индикации воспалительных процессов как инфекционной, так и неинфекционной этиологии обеспечивает ее преимущество по сравнению с другими методами ядерной медицины [95]. Процедура мечения лейкоцитов осуществляется путем приготовления РФП в результате забора крови пациента, фракционирования лейкоцитов из крови, инкубирования лейкоцитов с индий-111-оксимом или технецием-99м-гексаметилпропиламинооксимом (^{99m}Tc -ГМПАО), чтобы осуществить их метку, после чего готовый РФП внутривенно вводится пациенту [46]. Теоретически меченые лейкоциты накапливаются только в месте инфекционного процесса, но не в местах повышенной остеобластической активности, и должны быть чрезвычайно полезны при диагностике осложненного остеомиелитом СДС. Однако в случае СДС зачастую возникает необходимость проводить дифференциальную диагностику между гнойно-некротическими изменениями и воспалительными процессами асептического характера, которые достаточно часто имеют схожую как клиническую, так и рентгенологическую картину.

Большинством исследователей сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами оценена как высокочувствительная, однако данные о специфичности данного исследования отличаются в зависимости от клинических и технических особенностей исследования [101]. Анализ нескольких ведущих исследований свидетельствует о чувствительности 93–100% и специфичности 70–89%. Кроме того, некоторые авторы отмечают, что сцинтиграфия с индий-111-оксимом информативна в качестве контроля реакции на лечение. Несмотря на потенциальные преимущества, а также высокую чувствительность и специфичность, мечение лейкоцитов с использованием ^{111}In -оксима не полностью вытеснило другие методы визуализации. Нечастое использование данного метода связано с большей лучевой нагрузкой и меньшей доступностью, в том числе экономической [63]. Показатели диагностической эффективности данной методики существенно не имеют отличий от результатов, полученных при применении ГМПАО [73, 104]. Для осуществления мечения лейкоцитов существуют радиофармацевтические препараты на основе коллоидных комплексов. При этом данные РФП активно используются для оценки поверхностной лимфатической системы за счет способности клеток белой крови активно поглощать коллоидный комплекс, преимущественно благодаря фагоцитозу [22]. Рядом авторов отмечено, что для удачного мечения лейкоцитов необходимо использовать коллоидные комплексы малых размеров, диаметром от 0,1 до 5,0 микрометров. При оценке результатов исследования существуют определенные ограничения в визуализации воспалительных процессов в эпигастрии за счет нормального перераспределения РФП в печень и селезенку. Учитывая поглощение коллоидов преимущественно циркулирующими и тканевыми макрофагами, данная методика позволяет оценивать латентно протекающий воспалительный процесс. В отечественной практике существуют единичные публикации о возможности данного радиофармацевтического препарата в оценке остеомиелита, хотя изначально он был применен для диагностики ревматологических заболеваний.

Ложноположительные результаты обусловлены невозможностью определить, что отражает меченый лейкоцит, расположенный за пределами типичного расположения костного мозга, – инфекцию или атипичный участок гемопозитической активности. Указанные атипичные зоны могут сопровождать переломы, ортопедические аппараты, инфаркты и опухоли. Ложноотрицательные результаты могут возникать в случае неадекватной и некорректной процедуры мечения лейкоцитов [63]. Обнаружение остеомиелита редко является проблемой в передней части стопы, в которой костные структуры равноудалены как с дорзальной, так и с плантарной поверхности кожи, сложности выявления остеомиелита могут возникать в средней и задней частях стопы в связи с анатомическими особенностями. Повысить точность сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами может только сочетанное применение указанного метода с модальностью, высокоинформативной в плане изображения анатомических структур. Таким образом, преимуществами сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами являются низкая лучевая нагрузка и высокая чувствительность. Недостатками являются сложность процесса маркировки лейкоцитов, высокая стоимость, ограниченная доступность теста и риски, связанные с обработкой продуктов крови и двукратным контактом с веной пациента. А основными причинами снижения специфичности данной методики являются низкое анатомическое пространственное разрешение метода, а также гиперфиксация меченых лейкоцитов в месте асептического воспалительного процесса у пациентов со стопой Шарко из-за повышенной гемопозитической активности костного мозга [156].

Решением данной проблемы, по некоторым литературным данным, может быть количественная оценка полученных результатов, комплексная оценка данных сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами и сцинтиграфии костного мозга, а также сочетанное использование трехфазной сцинтиграфии и сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами [131].

В литературе в небольшом количестве также встречаются данные о применении коллоидных комплексов, ^{18}F -ФДГ, моноклональных

иммуноглобулинов для осуществления мечения лейкоцитов [50, 55, 65, 125, 143]. Однако существуют литературные данные о наличии низкой специфичности данных методов исследования, что не позволило рассматривать их как методы, оптимальные в оценке остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы [66].

Сцинтиграфия с мечеными антибиотиками может визуализировать инфекционный процесс, а также существует возможность дифференцировать септическое и асептическое воспаление. Ципрофлоксацин является часто используемым антибиотиком с целью мечения радионуклидом [79, 167]. Однако при анализе сцинтиграфии с мечеными антибиотиками у пациентов с СДС были получены неоднозначные результаты. Отмечается, что данный препарат имеет более низкие показатели диагностической эффективности по сравнению радиофармпрепаратами с мечеными лейкоцитами: выявлена чувствительность 87%, специфичность 67%, и точность метода 72% [108, 118]. Причиной невысоких показателей диагностической эффективности меченых антибиотиков является наличие неспецифического компонента их накопления [45].

1.2.3.3 Сцинтиграфия с неспецифическими индикаторами воспаления

Оценка воспалительных процессов той или иной локализации с использованием неспецифических радионуклидных индикаторов является достаточно распространенной в современной клинической практике в связи с относительно простой процедурой выполнения, высокими показателями чувствительности и экономической доступностью. При этом высокая чувствительность зачастую сопровождается низкой специфичностью, наиболее вероятно, обусловленной особенностями накопления РФП пропорционально кровотоку и сосудистой проницаемости. Ведущим индикатором, используемым для данной методики, является ^{67}Ga -цитрат. Сам по себе РФП обладает невысокой специфичностью в диагностике остеомиелита в связи с неспецифическим накоплением в участках воспаления любой, в том числе мягкотканной

локализации, а также накоплением в зонах костного ремоделирования, в том числе после травмы. Другим недостатком метода является низкая пространственная разрешающая способность, что исключает возможность точной локализации патологического процесса в случае его выявления в ходе исследования. Чувствительность и специфичность этого метода составляют 81–88% и 69–93% соответственно, однако ряд авторов также отмечают, что более половины полученных результатов неоднозначны и существенных диагностических преимуществ данного исследования перед сцинтиграфией с мечеными лейкоцитами не выявлено [78, 154].

Единичные публикации встречаются об использовании других неспецифических индикаторов воспаления: ^{99m}Tc -наноколлоида и ^{199}Tl -хлорида [47]. Но на данный момент указанные методики не нашли широкого применения в связи с низкими показателями специфичности и могут быть использованы в качестве дополнительных. Применение других неспецифических индикаторов воспаления: меченых комплексов «авидин-биотин», меченых липосом, ^{201}Tl -хлорида – у пациентов с СДС практически не изучено.

Особую группу препаратов для выявления гнойно-воспалительных процессов представляют меченые антимикробные пептиды. Механизм действия данных препаратов основан на различиях мембран клеток человека и бактерий [126, 142]. В современных публикациях накоплен опыт применения и оценки воспаления с помощью антимикробного пептида убиквицидина. Однако основными недостатками данного достаточно перспективного РФП является сложность его синтеза, а также более неспецифический, чем специфический механизм его накопления в патологических участках при СДС, хотя диагностические показатели методики могут быть достаточно высокими [51, 68, 164].

1.2.3.4 Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -ФДГ

Распространенным и изученным, в том числе при СДС, осложненном гнойно-воспалительными процессами, является метод ПЭТ с использованием ^{18}F -ФДГ. Это связано с возможностью получать томографические срезы с более точной анатомической локализацией процесса, возможностью количественной оценки патологических участков, простотой выполнения по сравнению со специфическими радионуклидными методиками [48, 105, 113]. При этом теоретически ПЭТ имеет преимущество перед другими радиоизотопными методами исследования, но по отношению к оценке осложненного течения СДС данный метод характеризуется неоднозначными диагностическими показателями: чувствительностью от 29 до 100%, а специфичностью от 67 до 97% [71, 133, 134].

Причинами такого диапазона показателей диагностической эффективности могут быть: уровень глюкозы крови, различия в технике выполнения процедуры, различная степень поражения магистрального кровотока у пациентов, различная выраженность полинейропатии, а также наличие травм за счет неправильно подобранной обуви [166].

Противоречивость полученных результатов не может позволить однозначно рекомендовать данный метод в качестве стандарта лучевой диагностики остеомиелита при СДС.

1.2.4 Гибридные методы визуализации

В современной клинической практике накоплен достаточный опыт применения гибридных методов диагностики при различных заболеваниях. Гибридные изображения могут быть получены аппаратным путем (ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ и др.) либо с помощью специализированного программного обеспечения. Большинство литературных данных свидетельствует о преимуществе гибридных методов сканирования, в том числе в диагностике гнойных поражений опорно-двигательного аппарата [54, 64, 93]. Указанные преимущества связаны с

одновременным проведением радионуклидных методов исследования, которые обладают большей чувствительностью, особенно на ранних этапах, когда функциональные изменения предшествуют структурным, а также томографических методов, которые дополняют радионуклидные исследования за счет более детальной визуализации анатомических структур [60]. Таким образом, гибридная визуализация обеспечивает сочетанную визуализацию патофизиологических процессов и анатомических структурных изменений. Первый гибридный аппарат ОФЭКТ/КТ был создан в 1990-х годах [153]. В 2001 году представлен первый совмещенный аппарат ПЭТ/КТ.

Доказано значительное преимущество ОФЭКТ/КТ гибридных изображений перед диагностикой, где выполняется просмотр ранее выполненных ОФЭКТ изображений и КТ изображений, выполненных по отдельности: по данным различных авторов повышаются как показатели чувствительности, так и значения специфичности [97, 151].

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 [106].

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 [53, 123, 160]. Данные об оценке именно воспалительных процессов с помощью данного метода немногочисленны, но отдельные публикации свидетельствуют о чувствительности 74% и специфичности 91% [57].

Как и другие диагностические модальности, гибридные методики имеют ряд ограничений, к которым относятся необходимость дополнительного обучения

специалистов, экономические затраты, длительное время получения, обработки и интерпретации диагностических изображений [44].

Получение пациентами дополнительной дозы облучения не является на сегодняшний день значимым препятствием внедрения новых гибридных методов исследования для оценки состояния нижних конечностей, так как дополнительное облучение при использовании низкодозных методик КТ обычно находится в пределах 0,1 мЗв, при этом получаемая дополнительная информация при добавлении компьютерной томографии значительно превышает риск, связанный с увеличением облучения.

В отношении диагностики состояния стоп у пациентов с осложненным течением СДС на сегодняшний день сохраняются некоторые сложности в совмещении на ОФЭКТ/КТ пальцев стоп за счет малых размеров анатомических объектов, а также невозможность нормальной визуализации мягкотканых структур и костного мозга [67, 85]. Однако с появлением в 2010 году нового гибридного аппарата ПЭТ/МРТ появилась возможность решить данную проблему. В последнее время появляются отдельные публикации о возможностях применения ПЭТ/МРТ у пациентов с осложненным течением СДС с достаточно высокими диагностическими показателями [97].

На сегодняшний момент также рассматриваются возможности ОФЭКТ/МРТ в диагностике остеомиелита при СДС. Стоит отметить, что созданы гибридные томографы ОФЭКТ/МРТ для изучения животных, преимущественно лабораторных крыс, а также разрабатываются гибридные аппараты ОФЭКТ/МРТ с целью применения их в клинической практике [102].

Более доступной является возможность получения любых гибридных изображений, особенно ОФЭКТ/МРТ путем использования программного обеспечения рабочих станций, а также доступного свободного программного обеспечения. Отмечаются единичные достаточно высокие показатели диагностической эффективности данной совмещенной методики, подтвержденные сравнением с остальными методами лучевой диагностики.

Недостатком программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ может быть сложность точного совмещения дистальных отделов стоп.

1.2.5 Балльная оценка данных лучевых методов диагностики

Методы инструментальной, в частности лучевой, диагностики способствуют получению большого количества визуальной информации в виде отдельно взятых симптомов и симптомокомплексов. Эти данные являются качественными и достаточно специфичными для большинства существующих нозологических форм. Однако в ряде клинических ситуаций, помимо описательной информации в виде характеристики симптомокомплекса, для проведения дифференциальной диагностики и установления степени активности либо стадии процесса требуется количественная/полуколичественная оценка указанных результатов, в том числе в диагностике заболеваний стоп.

Наиболее распространены балльные системы для оценки нижних конечностей в диагностике ревматологических заболеваний. Так, основными визуальными модальностями, для которых разработаны корректные балльные системы, являются рентгенография и МРТ [129]. Классическими примерами являются система оценки суставов кистей и стоп при ревматоидном артрите по методу Sharp в модификации Van der Heijde на основе рентгенологической картины, а также полуколичественная балльная система оценки МР-симптомов с целью установления ревматоидного артрита у взрослых (Rheumatoid arthritis MRI scoring system (RAMRIS)) [56, 100].

Однако актуальным вопросом ввиду инвалидизации пациентов является диагностика воспалительного поражения стоп не только ревматологического, но и эндокринологического, а также хирургического профилей – при сахарном диабете. В настоящее время диагностика СДС, осложненного гнойно-воспалительными процессами, базируется на клинических, лабораторных и инструментальных данных [130]. Важными аспектами клинической диагностики является своевременное выявление воспалительного процесса и корректная

трактовка полученных данных, в том числе результатов используемых методов лучевой диагностики, что влияет на выбор тактики ведения пациента и дальнейший прогноз течения заболевания и реабилитации больного.

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 [122, 127]. 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 исследованы и изучены их возможности в оценке СДС, осложненного остеомиелитом, 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.

2. Материалы и методы

2.1 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 (таблица 1). 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, сформировавшийся на фоне синдрома диабетической стопы.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту, типу сахарного диабета и полу

Возраст больных	Всего больных, абс / %	Тип СД		Пол	
		1-й тип	2-й тип	Мужской	Женский
до 20 лет	0 / 0,0	0 / 0,0	0 / 0,0	0 / 0,0	0 / 0,0
21–30	4 / 5,0	0 / 0,0	4 / 5,0	3 / 3,75	1 / 1,25
31–40	5 / 6,3	2 / 2,5	3 / 3,75	3 / 3,75	2 / 2,5
41–50	7 / 8,7	1 / 1,25	6 / 7,5	5 / 6,3	2 / 2,5
51–60	24 / 30,0	1 / 1,25	23 / 28,75	10 / 12,5	14 / 17,5
61–70	29 / 36,3	0 / 0,0	29 / 36,3	10 / 12,5	19 / 23,7
Старше 70	11 / 13,7	0 / 0,0	11 / 13,7	4 / 5,0	7 / 8,75
Итого	80 / 100,0	4 / 5,0	76 / 95,0	35 / 43,8	45 / 56,2

Диагноз «сахарный диабет» был установлен на основании критериев Всемирной организации здравоохранения, согласно которым уровень глюкозы натощак составлял более 7,0 ммоль/л, при этом показатель глюкозы плазмы через 2 ч после проведения перорального глюкозо-толерантного 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, указывающие на гипергликемию (уровень глюкозы в крови до 8–10 ммоль/л) и глюкозурию (уровень в глюкозы в моче до 100 гр), которые были выявлены в 15% наблюдений.

Учитывая, что синдром диабетической стопы сопровождается поражением сосудистой и/или периферической нервной систем, 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) составлял в среднем $12,85 \pm 6,97$ года (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение больных сахарным диабетом согласно длительности заболевания и форме СДС

Стаж сахарного диабета	Формы синдрома диабетической стопы (абс / %)		
	Ишемическая	Нейропатическая	Смешанная
0	0 / 0,0	2 / 2,5	0 / 0,0
1–10	2 / 2,5	11 / 13,7	15 / 18,7
11–20	1 / 1,3	11 / 13,7	25 / 31,3
21–30	0 / 0,0	3 / 3,8	10 / 12,5
Итого	3 / 3,8	27 / 33,7	50 / 62,5

Были определены критерии исключения пациентов из исследования, которые включали отсутствие подписанного информированного согласия, относительные или абсолютные противопоказания у пациентов к проведению исследований путем лучевой диагностики, а также наличие заболеваний, оказывающих значительное влияние на мягкотканые и костные структуры стоп.

Течение сахарного диабета в большинстве случаев было сопряжено с наличием сопутствующей патологии, среди которой наиболее часто встречались артериальная гипертензия (n=52, 65,0%) и ожирение (n=47, 58,8%) (таблица 3).

Таблица 3 – Сопутствующие патологические состояния у пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы

Сопутствующие пат. состояния	Формы синдрома диабетической стопы (абс / %)			Итого
	Ишемическая	Нейропатическая	Смешанная	
Артериальная гипертензия	3 / 3,8	12 / 15,0	37 / 46,2	52 / 65,0
Ишемическая болезнь сердца	1 / 1,2	3 / 3,8	11 / 11,8	15 / 18,8
Ожирение	2 / 2,5	24 / 30,0	21 / 26,3	47 / 58,8
Хроническая обструктивная болезнь легких	0 / 0,0	1 / 1,2	5 / 6,3	6 / 7,5
Язвенная болезнь	0 / 0,0	2 / 2,5	3 / 3,8	5 / 6,3
Другие заболевания	3 / 3,8	13 / 16,2	24 / 30,0	40 / 50,0

У всех пациентов помимо СДС отмечались и другие осложнения сахарного диабета, в большей степени встречались такие как диабетическая ретинопатия (n=50, 62,5%) и дистальная сенсомоторная полинейропатия (n=48, 60,0%) (таблица 4).

Таблица 4 – Осложнения сахарного диабета помимо синдрома диабетической стопы

Осложнения сахарного диабета	Формы синдрома диабетической стопы (абс / %)			Итого
	Ишемическая	Нейропатическая	Смешанная	
Диабетическая ретинопатия	2 / 2,5	17 / 21,3	31 / 38,7	50 / 62,5
Дистальная сенсомоторная полинейропатия	0 / 0,0	21 / 26,2	27 / 33,8	48 / 60,0
Диабетическая нефропатия	1 / 1,3	6 / 7,5	24 / 30,0	31 / 38,8

2.2 Характеристика состояния стоп при СДС

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%) (таблица 5).

Таблица 5 – Клиническая характеристика состояния стоп у пациентов с осложненным течением СДС

Симптомы	Формы синдрома диабетической стопы (абс / %)			Итого
	Ишемическая	Нейропатическая	Смешанная	
Боль	3/3,8	20/25,0	42/52,5	65 / 81,3
Отек мягких тканей	2/2,5	24/30,0	43/53,8	69 / 86,3
Гиперемия	0/0,0	20/25,0	44/55,0	64 / 80,0
Мумификация	1/1,3	3/3,8	8/10,0	12 / 15,
Локальное повышение температуры	0/0,0	12/15,0	28/35,0	41 / 51,3

Симптомы	Формы синдрома диабетической стопы (абс / %)			Итого
	Ишемическая	Нейропатическая	Смешанная	
Локальное понижение температуры	3/3,8	1/1,3	9/11,2	13 / 16,3
Изъязвление	1/1,3	19/23,7	41/51,3	61 / 76,3
Снижение чувствительности	0/0,0	18/22,5	3/3,8	21 / 26,3
Гнойное отделяемое	0/0,0	15/18,8	24/30,0	39 / 48,8
Ослабление пульсации	3/3,8	12/15,0	19/23,7	34 / 42,5

Большинство обследованных пациентов имели признаки воспалительного процесса в мягких тканях нижних конечностей (n=59, 73,8%), при этом в большинстве случаев длительность течения инфекционного поражения (n=17, 21,3%) составляла от 1 до 3 месяцев (таблица 6).

Таблица 6 – Длительность воспалительного процесса в нижних конечностях

Длительность воспалительного процесса	Формы синдрома диабетической стопы (абс / %)			Итого
	Ишемическая	Нейропатическая	Смешанная	
до 1 мес.	0 / 0,0	1 / 1,3	0 / 0,0	1 / 1,3
1–3 мес.	0 / 0,0	3 / 4,8	14 / 17,5	17 / 21,3
3–6 мес.	0 / 0,0	1 / 1,3	6 / 6,5	7 / 8,8
6–12 мес.	0 / 0,0	1 / 1,3	4 / 5,0	5 / 6,3
Более 12 мес.	0 / 0,0	0 / 0,0	4 / 5,0	4 / 5,0

Согласно классификации Wagner (таблица 7) и классификации Техасского университета (таблица 8) определялась распространенность гнойно-некротических процессов. При этом согласно Wagner большинство случаев

соответствовало 3-й степени (45,0%), а по классификации Техасского университета – стадии IIIB (38,8%).

Таблица 7 – Распространенность инфекционного процесса в нижних конечностях согласно классификации Wagner

Степень	Формы синдрома диабетической стопы (абс / %)			Итого
	Ишемическая	Нейропатическая	Смешанная	
0*	0 / 0,0	15 / 18,8	4 / 5,0	19 / 23,8
1	1 / 1,3	2 / 2,5	13 / 16,3	16 / 20,0
2	0 / 0,0	0 / 0,0	3 / 4,8	3 / 4,8
3	1 / 1,3	7 / 8,8	28 / 35,0	36 / 45,0
4	1 / 1,3	3 / 4,7	2 / 2,5	6 / 6,5
5	0 / 0,0	0 / 0,0	0 / 0,0	0 / 0,0

** Примечание:* 0 степень – отсутствие костных деформаций и изменений на кожных покровах, 1-я степень – наличие поверхностного язвенного, без повреждения более глубоких слоев; 2-я степень – наличие поверхностной язвы с поражением прилегающего сухожилия, суставной капсулы или костей; 3-я степень – наличие воспаления сухожильного влагалища, глубокого абсцесса или остеомиелита; 4-я степень – наличие гангрены пальцев, отделов стопы или всей стопы; 5-я степень – наличие гангрены всей ноги

Таблица 8 – Состояние нижних конечностей пациентов с СДС по классификации Техасского университета

Степень	Стадия			
	0	1	2	3
A	19 / 23,8	2 / 2,5	0 / 0,0	21 / 26,3
B	0 / 0,0	5 / 6,3	6 / 7,5	31 / 38,8
C	0 / 0,0	0 / 0,0	0 / 0,0	0 / 0,0
D	0 / 0,0	2 / 2,5	2 / 2,5	12 / 15,0

Примечание: A0 – минимальные изменения поверхности кожи без наличия язвы; A1 – наличие поверхностной язвы, которая не затрагивает сухожилие; A2 – наличие язвы, дно которой касается сухожилия или суставную капсулу; A3 – Наличие язвы, дно которой касается поверхность кости; B – A + наличие инфекции; C – A + наличие ишемии; D – A + наличие инфекции и ишемии

Всем оперированным пациентам был проведен бактериологический анализ как операционного материала (n=38, 42,2%), так и гнойного отделяемого из свищевых и язвенных дефектов (n=54, 60,0%), по результатам которого было установлено наличие *P. aeruginosa*, *Pr. vulgaris* и *St. aureus* в 7,5%, 8,3% и 84,2% случаев соответственно.

2.3 Лучевые методы исследования

2.3.1 Методика рентгенографии

Рентгенография как базовый 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.

2.3.2 Методика магнитно-резонансной томографии

Всем пациентам с СДС проводилась магнитно-резонансная томография стоп с использованием МР-томографа Siemens MAGNETOM Essenza, напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. МР-томограммы включали три стандартных проекции – сагиттальную, корональную и трансверзальную. Толщина среза МРТ составила 2–3 мм, применялись последовательности T1-ВИ, T2-ВИ, FSat. (таблица 9). 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.

Таблица 9 – Характеристика последовательностей, выполняемых при МРТ у пациентов с осложненным течением СДС

Последовательность	Характеристики
T1 sag	TR – 612 мс, TE – 16 мс, FOV - 26x26 см
T2 sag	TR – 2480 мс, TE – 82 мс, FOV - 26x26 см
T2 cor	TR – 3810 мс, TE – 70 мс, FOV - 26x26 см
T2 tra	TR – 3120 мс, TE – 87 мс, FOV - 26x26 см
FSat sag	TR – 3170 мс, TE – 25 мс, FOV - 26x26 см
FSat cor	TR – 3430 мс, TE – 35 мс, FOV - 26x26 см

2.3.3 Методика сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами

Пациентам с СДС, осложненным гнойно-воспалительными процессами, выполнение сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами осуществлялось на аппарате ОФЭКТ Philips BrightView. Метка лейкоцитов проводилась с использованием радиофармпрепарата ^{99m}Tc -технефит (ООО «Диамед», Россия). Первым этапом из локтевой вены в объеме 50 мл проводился забор крови у пациента. Полученная кровь в течение 45 минут отстаивалась для получения надосадка, состоявшего из плазмы, лейкоцитов и тромбоцитов. На следующем этапе надосадов центрифугировался со скоростью 1000 об/мин в течение 10 мин для выделения лейкоцитов. Далее к лейкоцитарной массе добавлялся раствор ^{99m}Tc -технефита (740 МБк) с последующим помещением взвеси в термостат (37°C) для инкубации на 45 минут. Для отделения меченых лейкоцитов от непоглощенного лейкоцитами индикатора 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 составила 35–50%.

Сканирование проводилось через 60 минут после инъекции в планарном и томографическом режимах. Вводимая доза облучения составила 550 МБк, а эффективная эквивалентная доза – 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 выполнялась количественная оценка накопления индикатора в зоне интереса с дальнейшим его сравнением с контралатеральной зоной, либо с интактной зоной. Томографическое исследование выполнялось с использованием коллиматора LEGR, детекторы производили вращение вокруг пациента против часовой стрелки с остановками на запись изображения – 32 проекции по 35 с (матрица 128x128).

2.3.4 Методика пространственного совмещения результатов

ОФЭКТ и МРТ

Проводилось пространственное совмещение МР-томограмм и томосцинтиграмм с мечеными лейкоцитами в трех плоскостях в формате DICOM путем использования специфического доступного программного обеспечения RView 9.060BQT.

Учитывая, что при выполнении МРТ нижняя конечность пациентов находилась в вынужденном положении, то для качественного совмещения изображений было решено использовать аналогичное положение стоп пациентов при проведении ОФЭКТ. При анализе гибридных изображений помимо пространственного совмещения учитывались как данные МРТ, так и данные ОФЭКТ.

2.3.5 Верификация полученных результатов

С целью верификации полученных данных методов лучевой диагностики проводился морфологический анализ операционного материала (n=42; 52,5%), полученного после иссечения лигатурных свищей, резекции костных сегментов, а также секвестрэктоми и ампутаций отделов нижней конечности. Материал был фиксирован в 10% нейтральном растворе формалина. После чего проводилась

декальцинация кости с последующей фиксацией в парафине. Срезы были окрашены гематоксилином-эозином.

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

2.3.6 Методы статистической обработки полученных данных

Обработка полученных данных была проведена 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 подчиняющие нормальному закону распределения) 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 χ^2 . 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, и менее 0,5 – слабой. Показатель p в сравниваемых группах больных СДС имел статистически значимые различия при уровне значимости меньше 0,05. Для сравнения показателей диагностической эффективности методик лучевой диагностики, а также для нахождения границы между величинами выполнялся ROC-анализ с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC) [7].

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 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 ^{99}Tc -технефитом, было неповышенным 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 (рисунок 2). 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 ($\text{Se}=85,7\%$, $\text{Sp}=92,1\%$).

При этом 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 (рисунок 3).

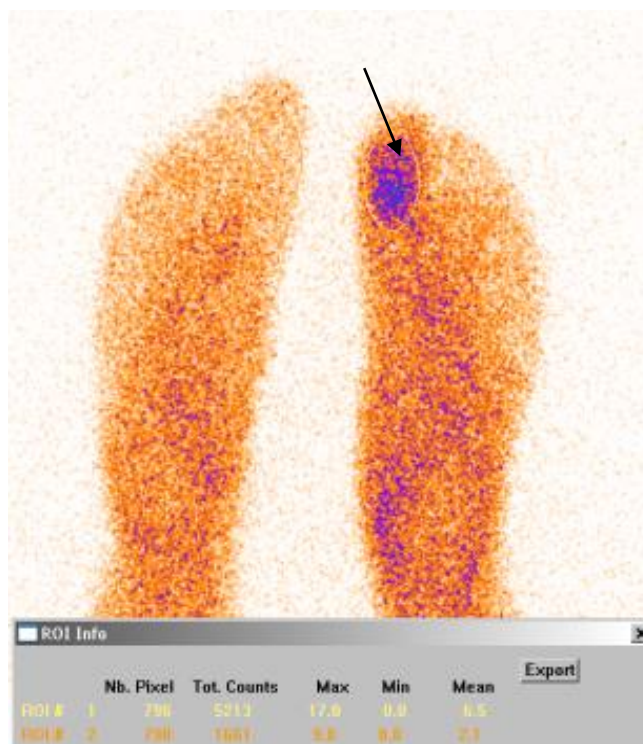


Рисунок 1 – Пациент Л., 23 г., СД 1-го типа, гнойный артрит суставов и остеомиелит фаланг I пальца левой стопы. Сцинтиграмма с мечеными ^{99m}Tc -технефитом лейкоцитами, выполненная в планарном режиме. Выраженная гиперфиксация РФП в фалангах I пальца левой стопы с вероятным вовлечением в воспалительный процесс как плюсне-фалангового сустава, так и межфалангового сустава (отмечено стрелкой). Разность счета РФП в патологическом участке гиперфиксации индикатора и в симметричной зоне интактной конечности составляет 3,13

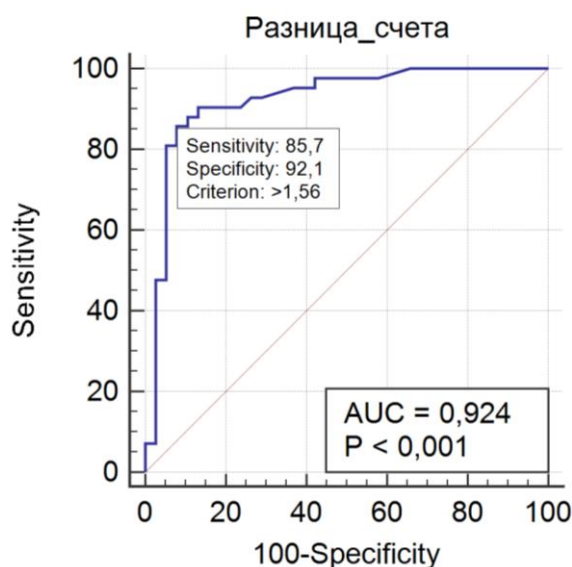


Рисунок 2 – ROC-анализ разности счета накопления РФП между участком гиперфиксации РФП в пораженной конечности и симметричным участком в интактной нижней конечности

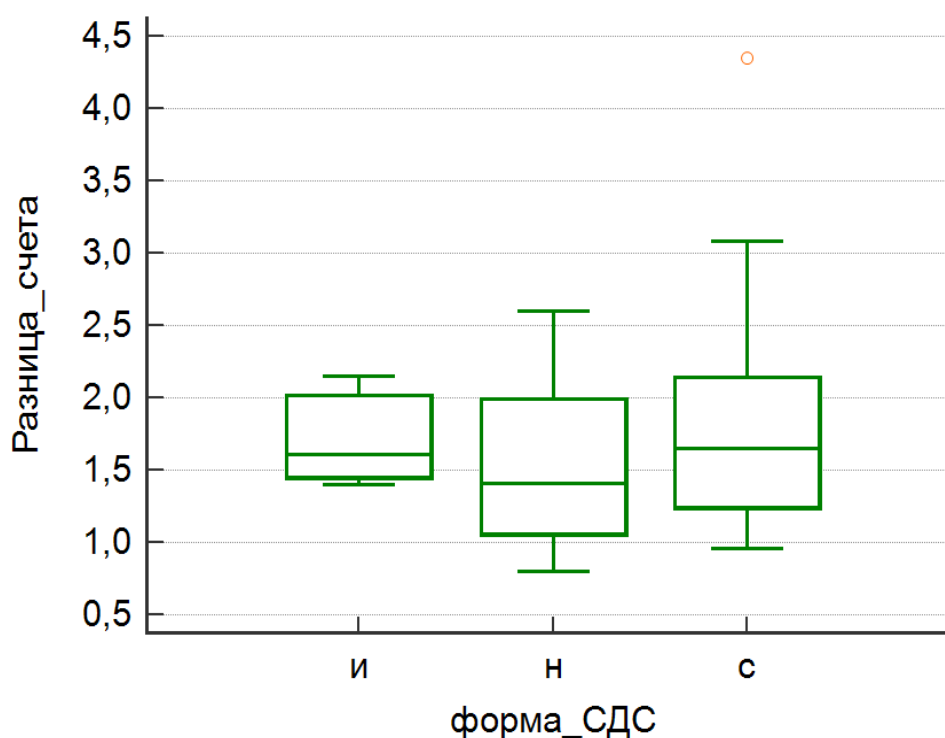


Рисунок 3 – Распределение показателей разности счета РФП с мечеными лейкоцитами у пациентов по формам диабетической стопы: ишемическая (и), нейропатическая (н), смешанная (с)

Показатели разности счета накопления РФП и часть показателей общего и биохимического анализов крови подчинялись закону нормального распределения (таблица 10), таким образом, представленные данные были отнесены к количественным параметрическим показателям.

Таблица 10 – Проверка соответствия закону нормального распределения данных разности счета накопления РФП, общего и биохимического анализов периферической крови путем расчета критерия Шапиро-Уилка (W, p)

Показатель	$N \pm \delta$	W, p
СОЭ	$30,0 \pm 14,7$	W=0,97; p=0,06
HbA1c	$8,6 \pm 1,7$	W=0,95; p=0,12
Гемоглобин	$126,1 \pm 25,9$	W=0,95; p=0,61
Глюкоза	$9,3 \pm 3,4$	W=0,88; p=0,07
Лейкоциты	$8,1 \pm 2,3$	W=0,81; p=0,17
Лимфоциты	$29,8 \pm 11,8$	W=0,95; p=0,66
Тромбоциты	$226,9 \pm 48,9$	W=0,89; p=0,17

Показатель	N±δ	W, p
Эритроциты	4,2±0,8	W=0,91; p=0,12
Разность счета накопления РФП	1,7±0,6	W=0,88; p=0,21

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) (рисунки 4 и 5). С остальными показателями периферической крови статистически значимых связей выявлено не было.

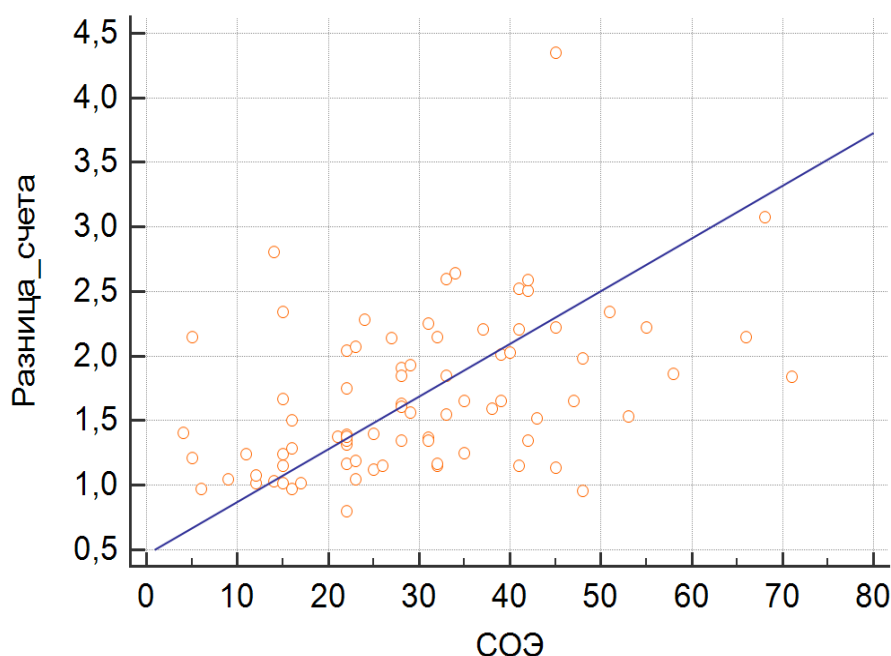


Рисунок 4 – Корреляционный анализ разности счета накопления РФП и СОЭ у пациентов с СДС ($r=0,35$, $n=80$, $p=0,001$)

В большинстве случаев (28,7%) на сцинтиграммах гиперфиксация индикатора локализовалась на границе плюсны и предплюсны, преимущественно с тыльной стороны стопы (рисунок 6).

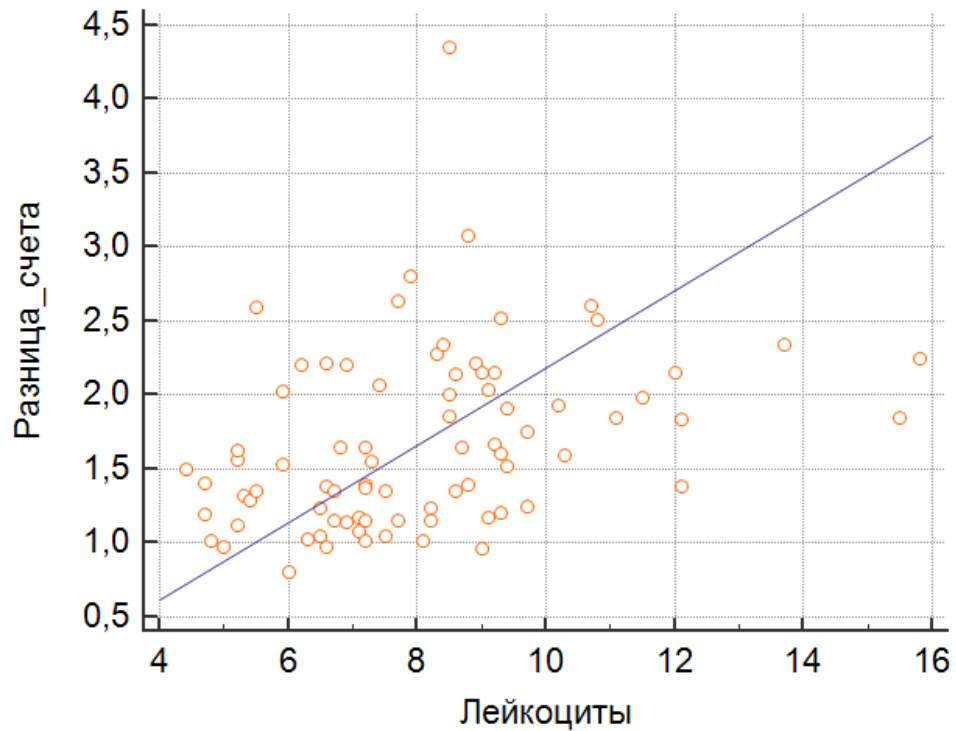


Рисунок 5 – Корреляционный анализ количества лейкоцитов в крови и разности счета накопления РФП ($r=0,33$, $n=80$, $p=0,001$)

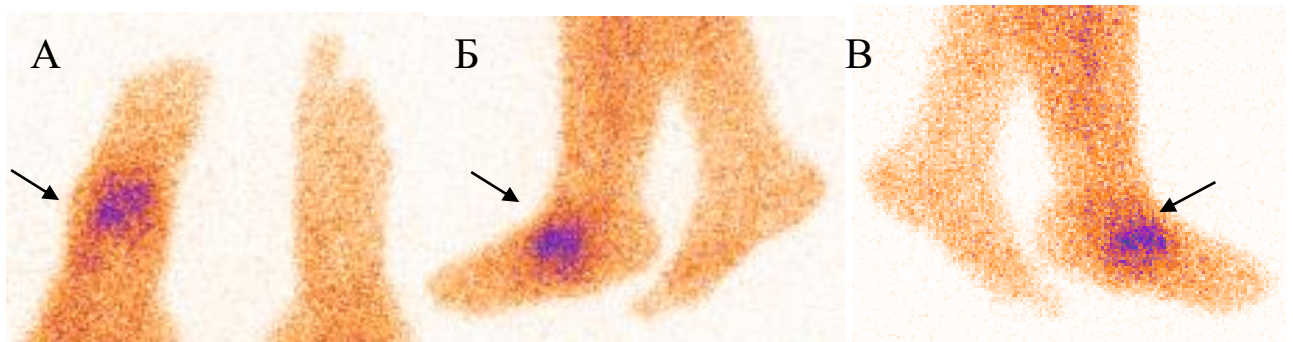


Рисунок 6 – Пациент Ш., 71 г., СД 2-го типа, стопа Шарко справа. Планарные сцинтиграммы с мечеными ^{99m}Tc -технефитом лейкоцитами в прямой (А), в левой (Б) и правой (В) боковых проекциях. Выраженная гиперфиксация индикатора в проекции костей плюсны и предплюсны правой стопы (отмечено стрелками)

В 12 (15,0%) случаях гиперфиксация РФП определялась в пальцах стоп (рисунок 7), в проекции пятки – у 9 (11,3%) пациентов, в предплюсне и плюсне – у 7 (8,7%) и 4 (5,0%) пациентов соответственно.

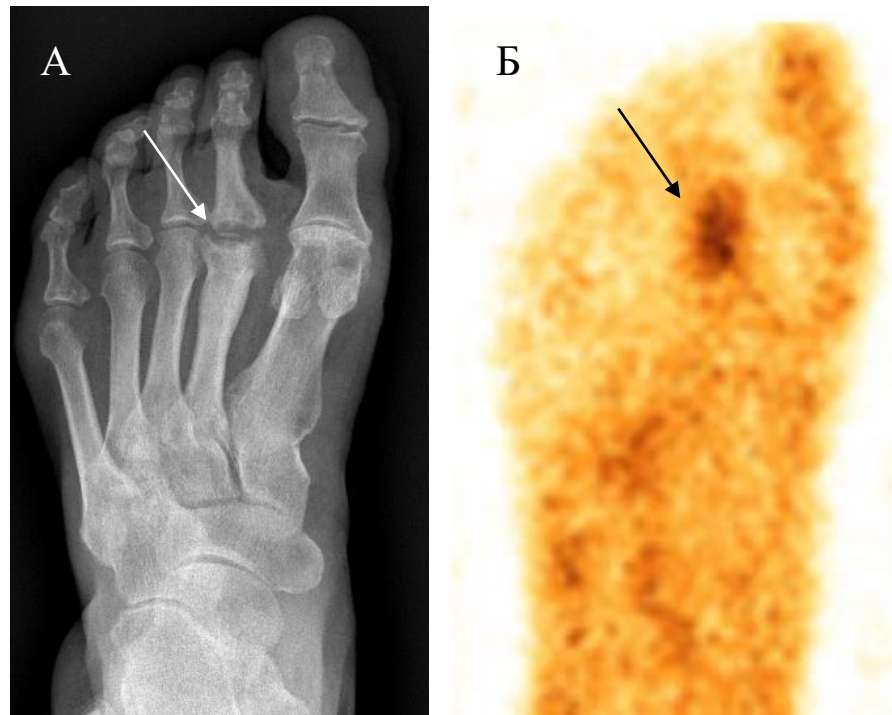


Рисунок 7 – Пациент Б., 57 л., СД 2-го типа, смешанная форма СДС. Рентгенограмма в прямой проекции (А) и планарная сцинтиграмма (Б) с мечеными лейкоцитами. Истинно положительный результат. Гнойный артрит плюсне-фалангового сустава II пальца правой стопы в сочетании с остеомиелитом суставных поверхностей (отмечено стрелками)

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 изменений на томосцинтиграммах не было выявлено, они были отнесены к истинно отрицательным результатам (рисунок 8).

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.

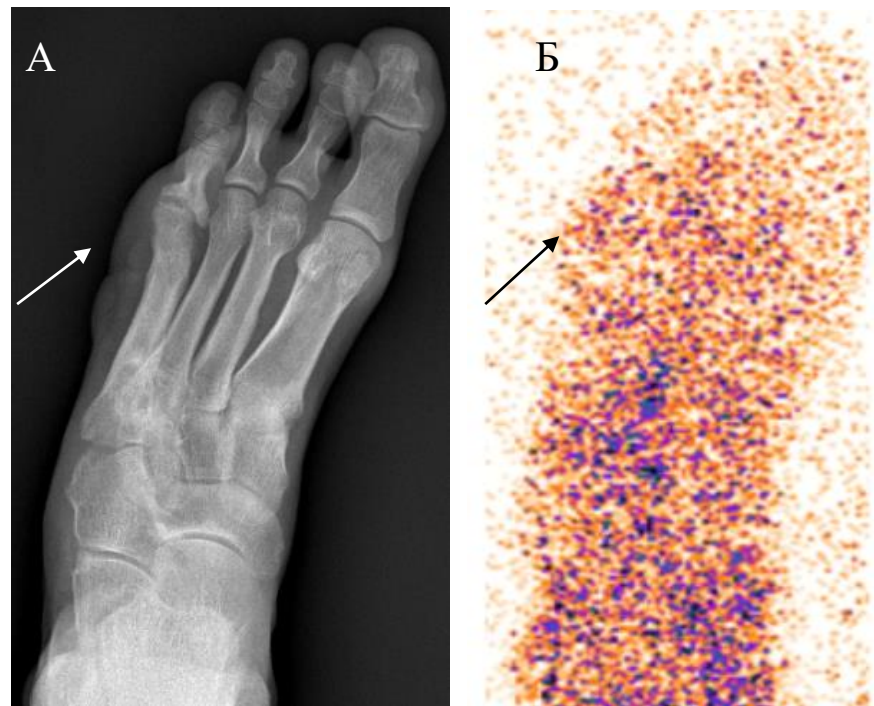


Рисунок 8 – Пациент Н., 62 г., СД 1-го типа, СДС, нейро-ишемическая форма. Состояние после ампутации V пальца. Истинно отрицательный результат. Рентгенограмма в прямой проекции (А) и планарная сцинтиграмма (Б) с мечеными лейкоцитами. По результатам рентгенографии подозрение на наличие остеомиелита в IV плюсневой кости (отмечено стрелкой). На сцинтиграмме участки патологической фиксации индикатора не выявлены, в том числе в IV пальце (отмечено стрелкой)

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 (таблица 11).

В целом сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами в оценке воспалительного процесса в костных структурах оказалась высокочувствительным методом (97,6%) при невысокой его специфичности (63,2%) (таблица 12). При этом, если радионуклидная диагностика воспалительного процесса проводилась без дифференциации его в костных или мягкотканых структурах, то специфичность метода возрастала до 84,2%.

Таблица 11 – Результаты радионуклидного исследования с комплексом ^{99m}Tc -технефит в выявлении остеомиелита у больных с осложненным течением СДС

Форма	ИП	ИО	ЛП	ЛО
Ишемическая	2	0	1	0
Нейропатическая	9	10	8	0
Смешанная	30	14	5	1
ИТОГО	41	24	14	1
<i>Примечание:</i> ИП – истинно положительный; ИО – истинно отрицательный; ЛП – ложноположительный; ЛО – ложноотрицательный				

Таблица 12 – Диагностические показатели радионуклидного исследования с комплексом ^{99m}Tc -технефит у больных с осложненным течением СДС

Форма	Se, %	Sp, %	Ac, %	PPV, %	NPV, %
Ишемическая	100,0	0,0	66,7	66,7	*
Нейропатическая	100,0	55,6	70,4	52,9	100,0
Смешанная	96,8	73,7	88,0	85,7	93,3
ИТОГО	97,6	63,2	81,2	74,5	96,0
<i>Примечание:</i> Se – чувствительность; Sp – специфичность; Ac – точность; PPV – положительная предсказательная способность; NPV – отрицательная предсказательная способность					

3.2 МРТ у пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы

Магнитно-резонансная томография была выполнена 80 пациентам с подозрением или наличием остеомиелита на фоне синдрома диабетической стопы во всех случаях. Верификация результатов МРТ была основана в 42 случаях на данных гистологического исследования операционного материала, согласно которым было подтверждено наличие остеомиелита, а в остальных 38 случаях указанный диагноз был исключен согласно данным клинического наблюдения пациентов в динамике. В ходе исследования выделялись следующие МР-

симптомы: отек, дефекты и дезорганизация мягких тканей; теносиновит и жидкость по ходу суставов; отек костного мозга и деструкция кости (таблица 13).

Таблица 13 – Распределение МР-симптомов у пациентов с осложненным течением СДС

Симптомы	Формы синдрома диабетической стопы (абс / %)			Итого
	Ишемическая	Нейропатическая	Смешанная	
Отек костного мозга:	2 / 2,5	16 / 20,0	34 / 42,5	52 / 65,0
– разлитой	0 / 0	6 / 7,5	6 / 7,5	12 / 15,0
– ограниченный	2 / 2,5	10 / 12,5	28 / 35,5	40 / 50,0
Костная деструкция:	2 / 2,5	16 / 20,0	40 / 50,0	58 / 72,5
– обширная	1 / 1,3	10 / 12,5	20 / 25,0	31 / 38,8
– эрозии	1 / 1,3	6 / 7,5	22 / 27,5	29 / 36,3
– кисты	0 / 0	14 / 17,5	31 / 38,8	45 / 56,3
Отек мягких тканей:	3 / 3,8	23 / 28,8	46 / 57,5	72 / 90,0
– ограниченный	1 / 1,3	14 / 17,5	25 / 31,3	40 / 50,0
– разлитой	2 / 2,5	9 / 11,3	21 / 2,3	32 / 40,0
Дефект мягких тканей:	2 / 2,5	15 / 18,8	19 / 23,8	36 / 45,0
– обширный	1 / 1,3	9 / 11,3	14 / 17,5	24 / 30,0
– свищ	1 / 1,3	6 / 7,5	5 / 6,3	12 / 15,0
Дезорганизация мягких тканей	2 / 2,5	7 / 8,8	23 / 28,8	32 / 40,0
Теносиновит	1 / 1,3	19 / 23,8	32 / 40,0	52 / 65,0
Жидкость по ходу суставов	2 / 2,5	6 / 7,5	17 / 21,3	25 / 31,3

В целом МР-симптомы распределились равномерно по всем трем формам синдрома диабетической стопы в зависимости от количества пациентов в каждой

группе. При этом была отмечена высокая частота встречаемости разлитого отека костного мозга у больных с нейропатической формой данного синдрома.

Была проведена последовательная оценка мягкотканых структур, сухожильно-связочного аппарата, суставов и, непосредственно, костных структур. Среди изменений мягкотканых структур преобладающим МР-симптомом оказался отек мягких тканей – выявлялся у 72 (90,0%) пациентов в виде участков снижения сигнала на T1-ВИ, повышенного либо изоинтенсивного сигнала в T2 режиме в сочетании с повышением сигнала в режиме жироподавления (FSat). Наиболее частой локализацией данного симптома являлись медиальные отделы стоп (n=36; 45%) и треугольник ахиллова сухожилия (n=31; 38,75%). В большинстве случаев на фоне указанного МР-симптома определялись дезорганизация и дефекты мягких тканей: либо обширные раневые дефекты (n=24; 30,0%), либо, в меньшей степени, визуализировались свищевые ходы (n=12; 15,0%). При этом на МР-томограммах дефект мягких тканей визуализировался в виде участков низкого сигнала на T1-ВИ и изоинтенсивного сигнала на T2-ВИ и FSat изображениях. А свищевой ход определялся в виде типичного линейного дефекта с четкими контурами, проходящего через мягкие ткани, с наличием высокоинтенсивного сигнала в режиме FSat (рисунок 9).

Теносиновит визуализировался в 52 (65,0%) случаях, преимущественно по ходу длинных сгибателей пальцев стоп (n=37; 41,1%), в виде утолщенных структур связочного аппарата с высокоинтенсивным сигналом в T2 и FSat режимах и низкоинтенсивным сигналом на T1-ВИ. Жидкость по ходу суставов наблюдалась в 25 (31,3%) случаях с преобладающей локализацией в межфаланговых суставах.

МР-проявлениями костной деструкции были костные эрозии, субхондральные кисты, а также обширная деструкция. При костных эрозиях сигнал снижался на T1-ВИ и повышался в T2 и FSat режимах в местах нечеткости и неровности кортикального слоя пораженной кости. Для кист были характерны сходные сигнальные характеристики на уровне округлых участков деструкции. Обширные деструктивные изменения костных структур характеризовались на

МР-изображения выраженной дезорганизацией костной структуры с наличием гнойно-некротических масс.



Рисунок 9 – Пациент Г., 63 г., СД 2-го типа, СДС, нейро-ишемическая форма.

Остеомиелит костей I пальца правой стопы.

Коронарные срезы в T2-ВИ МРТ стопы. Артрит плюснефалангового сустава I пальца правой стопы (отмечено стрелками), с визуализацией свищевого хода по медиальной поверхности. Деструкция и дезорганизация головки плюсневой кости и основания основной фаланги I пальца правой стопы

По результатам исследования в стопах нередко встречались костные эрозии (n=29; 36,3%) и обширные деструкции (n=31; 38,8%), однако преобладающими являлись случаи субхондральных кист (n=45; 56,3%). Локализация костных деструкций была различной: в пяточной, таранной, ладьевидной, клиновидных костях. Достаточно часто встречались изменения в плюсневых костях и фалангах пальцев (рисунок 10).

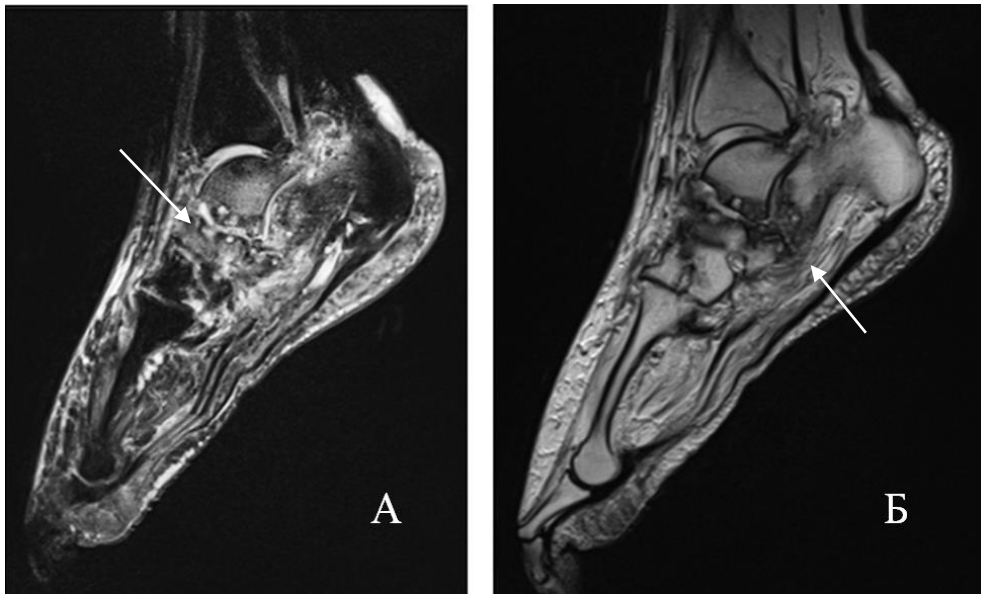


Рисунок 10 – Пациент Г., 53 г., СД 2-го типа, стопа Шарко слева. Сагиттальные FSat (А) и T2-ВИ (Б) МРТ стопы. Дезорганизация суставов предплюсны и плюсны в сочетании с деструкцией костных поверхностей. Отек костного мозга костей предплюсны (отмечено стрелкой - рисунок А). Дезорганизация мягких тканей голеностопного сустава и области предплюсны (отмечено стрелкой - рисунок Б) с наличием отека

Практически в половине случаев имело место примыкание язвы или свища к кости ($n=38$; 42,2%) (рисунок 11 а, б). При этом сочетание двух и более патологических симптомов костных структур наблюдалось у 58 (64,4%) пациентов с СДС, а сочетание двух самых частых симптомов, таких как костная деструкция и отек костного мозга определялись в 48 (53,3%) случаях.

Отек мягких тканей визуализировался у 41 пациента с остеомиелитом (ИП), при этом в большинстве случаев отек был ограниченным ($n=24$). Кроме того, в 14 наблюдениях отек мягких тканей определялся (ЛП), а в 24 случаях – не был выявлен на МР-томограммах при отсутствии ОМ (ИО). Чувствительность симптома оказалась достаточно высока в сравнении со специфичностью – 97,6% и 63,2% соответственно, точность составила 81,2%, ППС – 74,5%, ОПС – 96,0%.

Симптом дезорганизации мягких тканей наблюдался как в 19 случаях у пациентов с остеомиелитом (ИП), так и у пациентов без него – в 11 случаях (ЛП). При этом данный симптом не визуализировался при МРТ у 25 больных (ИО), а показатели диагностической эффективности для дезорганизации мягких тканей

оказались преимущественно выше средних и составили: чувствительность – 45,2%, специфичность – 65,8%, точность – 55,0%, ППС- 59,4%, ОПС – 52,1%.

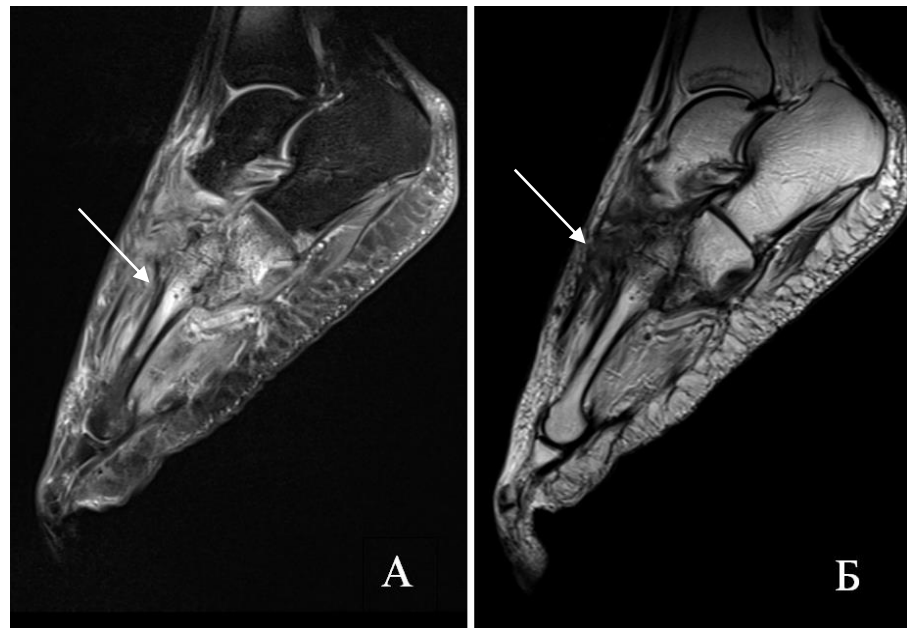


Рисунок 11 – Пациент М., 71 г., СД 2-го типа, стопа Шарко слева. Сагиттальные FSat (А) и T2-ВИ (Б) МРТ стопы. Деструкция и отек костного мозга клиновидных, таранной и оснований плюсневых костей (отмечено стрелкой - рисунок А), с наличием дезорганизации суставов. Наличие жидкости по ходу голеностопного сустава и, в меньшей степени, таранно-пяточного сустава. Дезорганизация мягких тканей (отмечено стрелкой - рисунок Б) в сочетании с отеком в области плюсны и предплюсны. Теносиновит сгибателей и разгибателей левой стопы

Теносиновит при остеомиелите выявлялся на МР-изображениях у 30 пациентов и не был выявлен в 12 случаях, что расценивалось как ИП и ЛО результаты соответственно. В 24 наблюдениях теносиновит визуализировался при отсутствии остеомиелита (ЛП), в тоже время данный МР-симптом не определялся при отсутствии гнойно-воспалительных процессов у 14 больных (ИО) (рисунок 12). Чувствительность данного симптома оказалась практически в два раза выше специфичности (71,4% и 36,8% соответственно), точность составила 55,0%, ППС – 55,6%, ОПС – 53,8%.

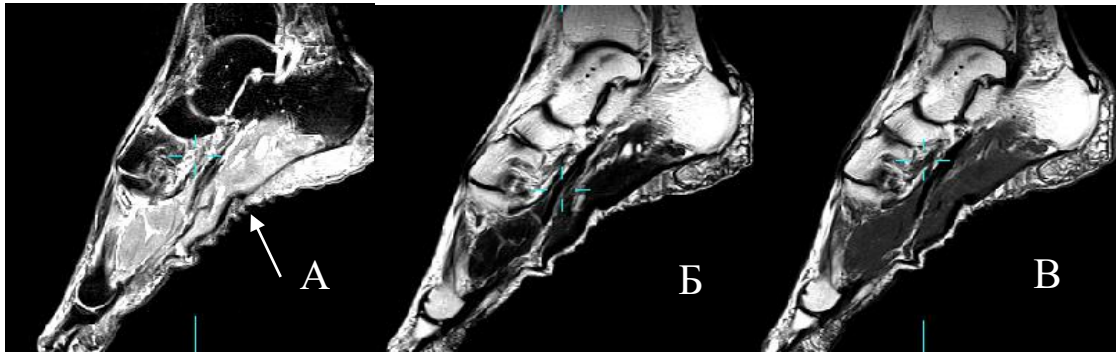


Рисунок 12 – Пациент Д., 51 г., СД 1-го типа, СДС, ишемическая форма.

Гиперемия и наличие болевого синдрома правой стопы.

Сагиттальные МРТ стопы в FSat (А), T2-ВИ (Б) и T1-ВИ (В). Теносиновит сгибателей стопы. Отек мягких тканей с подошвенной стороны правой стопы (отмечено стрелкой). Изменений со стороны костных структур не выявлено

Отек костного мозга встречался в 36 случаях наличия ОМ (ИП), однако у 6 пациентов данный симптом не был выявлен при наличии воспалительных изменений (ЛО). В большинстве случаев отсутствия ОМ – у 34 пациентов, отек костного мозга не был выявлен (ИО), однако у 4 пациентов без ОМ данный симптом отчетливо визуализировался (ЛП). Все показатели диагностической эффективности отека костного мозга 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 - он был выявлен в 18 случаях (ИП), но и для 13 пациентов без данного заболевания (ЛП). При этом было выявлено 25 ИО результатов. Симптом костной деструкции у больных осложненным течением СДС характеризовался достаточно невысокими диагностическими показателями: чувствительность – 42,9%, специфичность – 65,8%, точность – 53,7%, ППС – 58,1%, ОПС – 51,0%.

Примыкание язвенного дефекта или свищевого хода к пораженной кости было выявлено на МР-изображениях как в 11 случаях наличия остеомиелита (ИП), так и у 1 больного без него (ЛП). В 31 случае доказанного гнойно-воспалительного процесса язвенный дефект или свищевой ход не визуализировались (ЛО). В большинстве случаев отсутствия ОМ у 37 пациентов –

примыкание дефекта мягких тканей к кости – не было выявлено (ИО). Данный симптом оказался достаточно высокоспецифичным (97,4%), при крайне низкой чувствительности (26,2%). Точность была равна 60,0%, ППС – 91,7%, ОПС – 54,4%.

При комплексной оценке МР-томограмм в целом остеомиелит был выставлен 43 пациентам, из них 39 больных были отнесены к ИП наблюдениям, а 4 пациента отнесены к ЛП случаям. У 34 пациентов без МР-симптомов остеомиелита данный диагноз не был подтвержден, они в дальнейшем были отнесены к ИО случаям. Остальные 3 результата были отнесены к ЛО, так как у данных пациентов был верифицирован остеомиелит (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты магнитно-резонансной томографии пациентов с синдромом диабетической стопы и подозрением на остеомиелит

Форма	ИП	ИО	ЛП	ЛО
Ишемическая	2	0	0	1
Нейропатическая	8	16	3	0
Смешанная	29	18	1	2
ИТОГО	39	34	4	3
<i>Примечание:</i> ИП – истинно положительный; ИО – истинно отрицательный; ЛП – ложноположительный; ЛО – ложноотрицательный				

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

Специфичность оказалась не достаточно высокой (89,5%) в связи с наличием ложноположительных результатов у пациентов с острой диабетической остеоартропатией (стопой Шарко), поскольку выраженные костно-суставные изменения на МРТ при диабетической остеоартропатии достаточно часто сложно отличить от изменений при остеомиелите. Также, несмотря на высокие показатели чувствительности МРТ в выявлении гнойно-воспалительных изменений в костных структурах, были отмечены единичные случаи

ложноотрицательных результатов при минимальных проявлениях остеомиелита за счет наличия двигательных артефактов.

3.3 Разработка балльной системы для оценки МРТ 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 решения поставленной задачи все пациенты были разделены на две группы: первая группа включала 42 пациентов и послужила основой для создания балльной системы, а 2-я группа – 38 пациентов для проверки разрабатываемой балльной системы. Данные группы были сопоставимы по полу, возрасту и типу диабета (таблица 15).

Таблица 15 – Распределение исследованных пациентов на две группы по полу, возрасту и типу СД

	Количество			Возраст	Тип диабета	
	общее	мужчин	женщин		1-й тип	2-й тип
Общая группа	80	35 (43,7%)	45 (56,3%)	58,41±12,33	7 (8,8%)	73 (91,2%)
1-я группа	42	18 (42,9%)	24 (57,1%)	58,88±12,66	4 (9,5%)	38 (90,5%)
2-я группа	38	17 (44,7%)	21 (55,3%)	57,95±12,14	3 (8,9%)	35 (91,1%)

В 1-й группе были рассчитаны показатели диагностической эффективности для каждого симптома у пациентов при СДС с подозрением на остеомиелит (таблица 16). В 22 наблюдениях верификация остеомиелита была основана на результатах морфологического исследования операционного материала.

В зависимости от величины показателей диагностической эффективности каждому симптому были присвоены определенные баллы (таблица 17). При этом

были получены пять разных балльных систем согласно каждому из показателей диагностической эффективности.

Таблица 16 – Распределение диагностических показателей МР-симптомов, встречающихся при остеомиелите у пациентов с синдромом диабетической стопы

МР-симптомы	Se, %	Sp, %	Ac, %	PPV, %	NPV, %
Свищ/глубокая язва	59	100	79	100	69
Костная деструкция	68	70	69	71	67
Отек костного мозга	100	75	88	81	100
Дезорганизация мягких тканей	81	65	74	72	76
Отек мягких тканей	95	35	67	62	87
Теносиновит	73	50	62	62	63
<i>Примечание:</i> Se – чувствительность; Sp – специфичность; Ac – точность; PPV – положительная предсказательная способность; NPV – отрицательная предсказательная способность					

Таблица 17 – Распределение баллов относительно каждого МР-симптома по всем диагностическим показателям

МР-симптомы	Se, %	Sp, %	Ac, %	PPV, %	NPV, %
Свищ/глубокая язва	0	4	2	4	1
Костная деструкция	1	1	1	2	1
Отек костного мозга	4	2	3	3	4
Дезорганизация мягких тканей	3	1	2	2	2
Отек мягких тканей	4	0	1	1	3
Теносиновит	2	0	1	1	1
<i>Примечание:</i> - 0–60% – 0 баллов - 61–70% – 1 балл - 71–80% – 2 балла - 81–90% – 3 балла - 91–100% – 4 балла					

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 (рисунок 13).

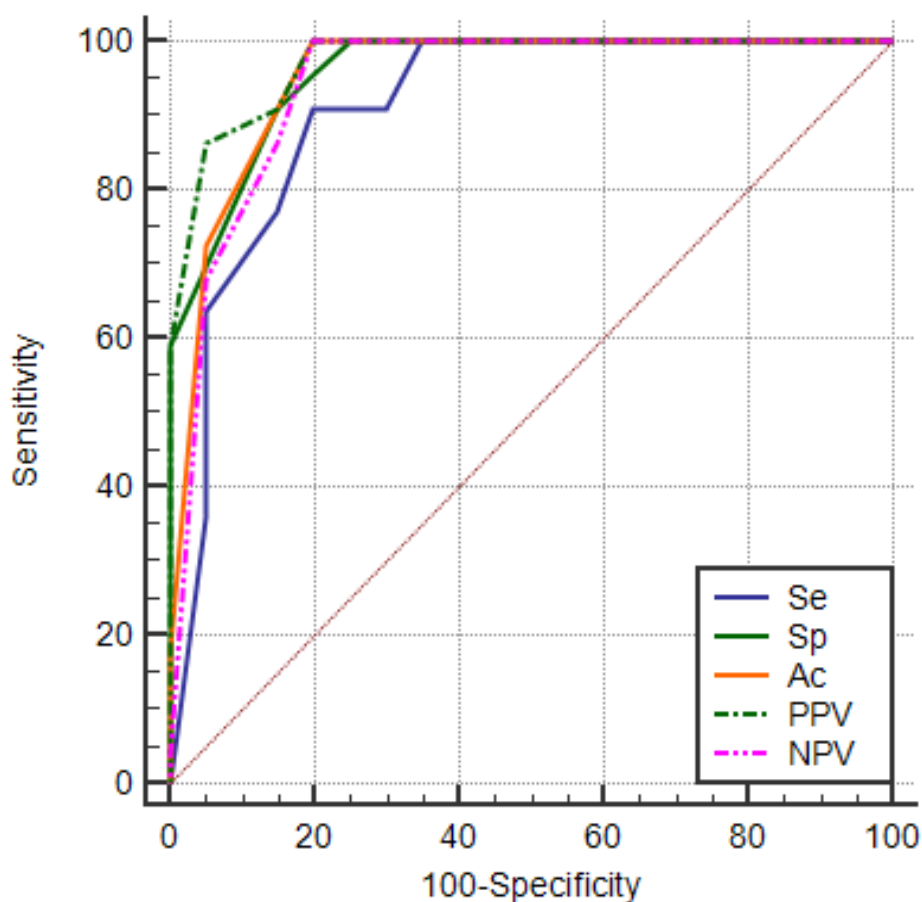


Рисунок 13 – Сравнение площадей ROC-кривых всех диагностических показателей симптомов

При этом наибольшая площадь под ROC-кривой, равная 0,973, была выявлена у положительной предсказательной способности (таблица 18). Стоит отметить, что площадь под ROC-кривой отражает качество математической модели: чем ближе значение площади к единице, тем данная модель лучше и информативнее.

Таблица 18 – Сравнение ROC-кривых всех диагностических показателей МР-симптомов

	AUC	95% CI	Se	Sp	Ac	PPV	NPV
Se	0,910	0,781–0,976		p=0,211	p=0,069	p=0,088	p=0,054
Sp	0,958	0,846–0,996	p=0,211		p=0,766	p=0,135	p=0,525
Ac	0,952	0,838–0,994	p=0,069	p=0,766		p=0,197	p=0,241
PPV	0,973	0,869–0,999	p=0,088	p=0,135	p=0,197		p=0,179
NPV	0,942	0,824–0,997	p=0,054	p=0,525	p=0,241	p=0,179	
Примечание: Se – чувствительность; Sp – специфичность; Ac – точность; PPV – положительная предсказательная способность; NPV – отрицательная предсказательная способность; AUC – площадь под ROC-кривой							

На следующем этапе формирования балльной системы определялось наличие значимых статистических отличий между одно-, двух- и четырехбалльной системами.

В последующем балльные модели (таблица 19) были применены к первой группе (42 пациентам) и сравнены между собой при помощи ROC-анализа (рисунок 14).

Таблица 19 – Распределение баллов согласно кратности систем

Четырехбалльная система	Двухбалльная система	Однобалльная система
0–60% – 0 баллов	0–60% – 0 баллов	0–60% – 0 баллов
61–70% – 1 балл	61–80% – 1 балл	61–100% – 1 балл
71–80% – 2 балла	81–10% – 2 балла	
81–90% – 3 балла		
91–100% – 4 балла		

Статистически значимых отличий между моделями получено не было, однако обратила на себя внимание наибольшая площадь под ROC-кривой у четырехбалльной системы, равная 0,973 (таблица 20).

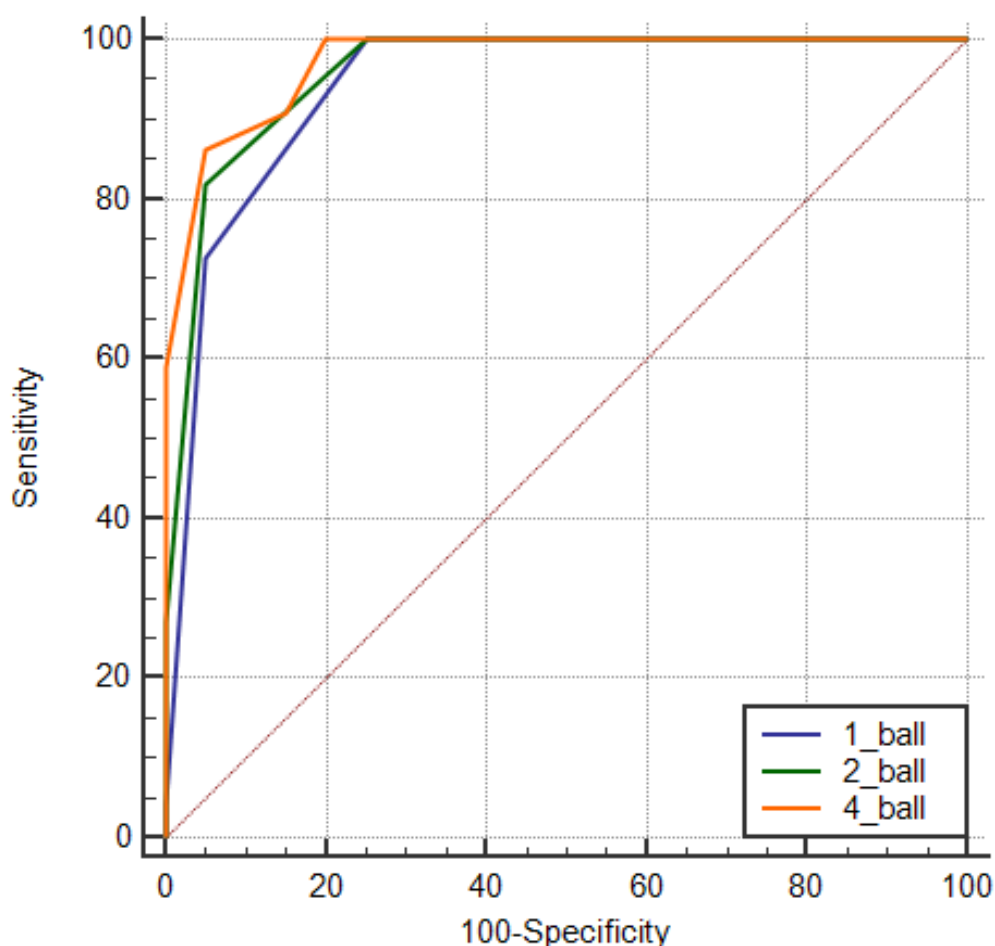


Рисунок 14 – Сравнение балльных моделей
в зависимости от кратности систем

Таблица 20 – Сравнение ROC-кривых всех диагностических показателей
МР-симптомов

Модели	AUC	95% CI	1-балльная	2-балльная	4-балльная
1-балльная	0,942	0,781-0,976		p=0,186	p=0, 0,149
2-балльная	0,959	0,846-0,996		p=0,186	p=0,247
4-балльная	0,973	0,838-0,994	p=0,149	p=0,247	

Также было проведено сравнение четырехбалльной и восьмибалльной моделей оценки наличия остеомиелита у пациентов с СДС (рисунок 15).

Были получены идентичные ROC-кривые как для четырехбалльной, так и для восьмибалльной моделей. Из чего следует, что увеличение кратности системы не приведет к ее улучшению и оптимальной моделью является четырехбалльная.

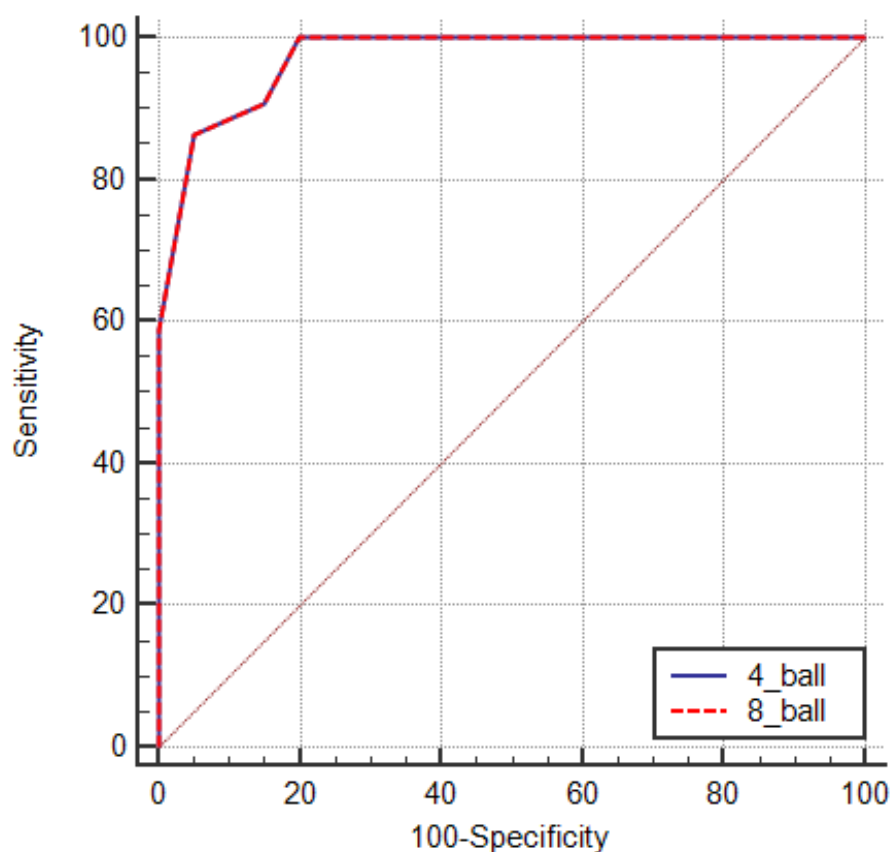


Рисунок 15 – Сравнение балльных моделей
в зависимости от кратности систем

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 одним баллом, например теносиновит (таблица 21).

Таблица 21 – Распределение баллов соответственно МР-симптомам

МР-симптомы	Баллы	PPV, %
Свищ/глубокая язва	4	100
Отек костного мозга	3	81
Костная деструкция	2	71
Дезорганизация мягких тканей	2	72
Отек мягких тканей	1	62
Теносиновит	1	62
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 и с помощью ROC-анализа определено пороговое значение, равное 7 баллам (рисунок 16). Следовательно, остеомиелит выставлялся пациентам с суммой баллов, равной либо более 8 ($Se=90,9\%$ $Sp=85,0\%$).

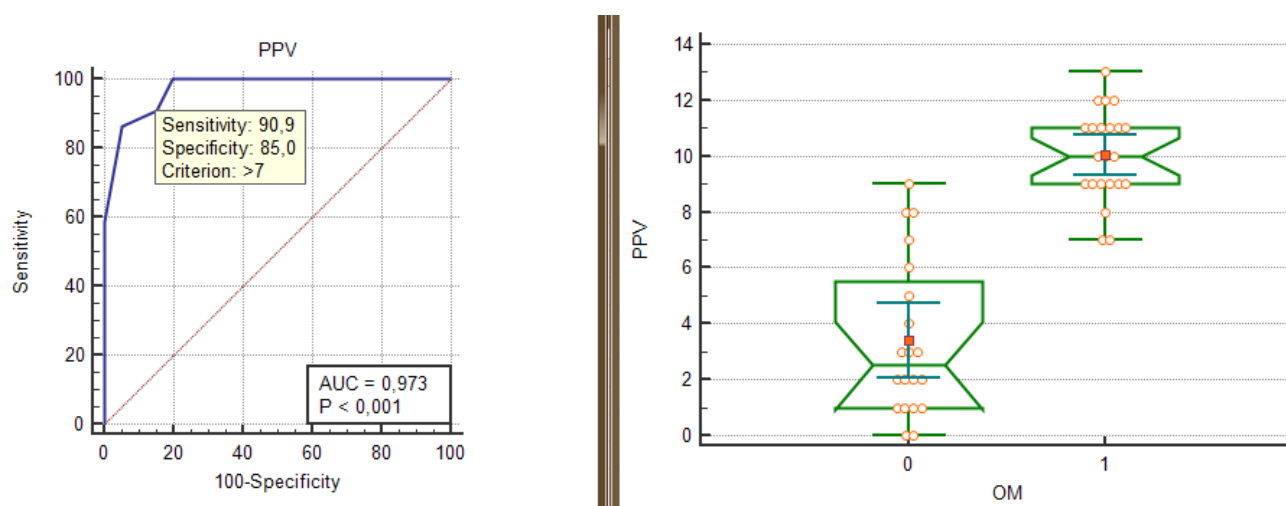


Рисунок 16 – Определение порогового значения (суммы баллов по МР- симптомам) наличия остеомиелита путем ROC-анализа

Клинический пример № 1

Пациент Ж., 66 л., СД 2-й тип. Синдром диабетической стопы, смешанная форма. Остеомиелит пяточной кости. Состояние после оперативного лечения и установки дренажной системы. Из свищевого хода отделяется небольшое количество гнойного содержимого. Выраженный болевой синдром (рисунок 17).

Симптомы, определяемые по результатам МР-томограмм, у данного пациента:

- свищевой ход (СХ) – 4 балла
- отек костного мозга (ОКМ) – 3 балла
- костная деструкция (КД) – 2 балла
- дезорганизация мягких тканей (ДМТ) – 2 балла
- отек мягких тканей (ОМТ) – 1 балл
- теносиновит (Т) – 1 балл.

В итоге сумма баллов равна 13, что с высокой степенью вероятности говорит о наличии остеомиелита. Данному пациенту было проведено оперативное вмешательство – резекция пяточной кости. Диагноз остеомиелит был верифицирован путем гистологического исследования операционного материала.



Рисунок 17 – МР-томограммы пациента Ж. (клинический пример №1) в режимах T1 и Pd Fsat на сагиттальных и корональных срезах. Деструкция и выраженный отек костного мозга пяточной кости. Дезорганизация и деструкция мягкотканых структур предплюсны. Теносиновит. Примечание: ОКМ – отек костного мозга, КД – костная деструкция, ОМТ – отек мягких тканей, Т – теносиновит, СХ – свищевой ход, ДМТ – дезорганизация мягких тканей (отмечено стрелками)

Клинический пример № 2

Пациент Л., 29 лет, СД 1-й тип, синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Остеомиелит проксимальной фаланги 1-го пальца правой стопы. Травма 1-го пальца месячной давности. Палец гиперемирован, отечен, определяется выраженный болевой синдром. Свищевые изменения достоверно не визуализируются (рисунок 18).

МР-симптомы, определяемые у данного пациента:

- отек костного мозга (ОКМ) – 3 балла
- костная деструкция (КД) – 2 балла
- дезорганизация мягких тканей (ДМТ) – 2 балла

- отек мягких тканей (ОМТ) – 1 балл.

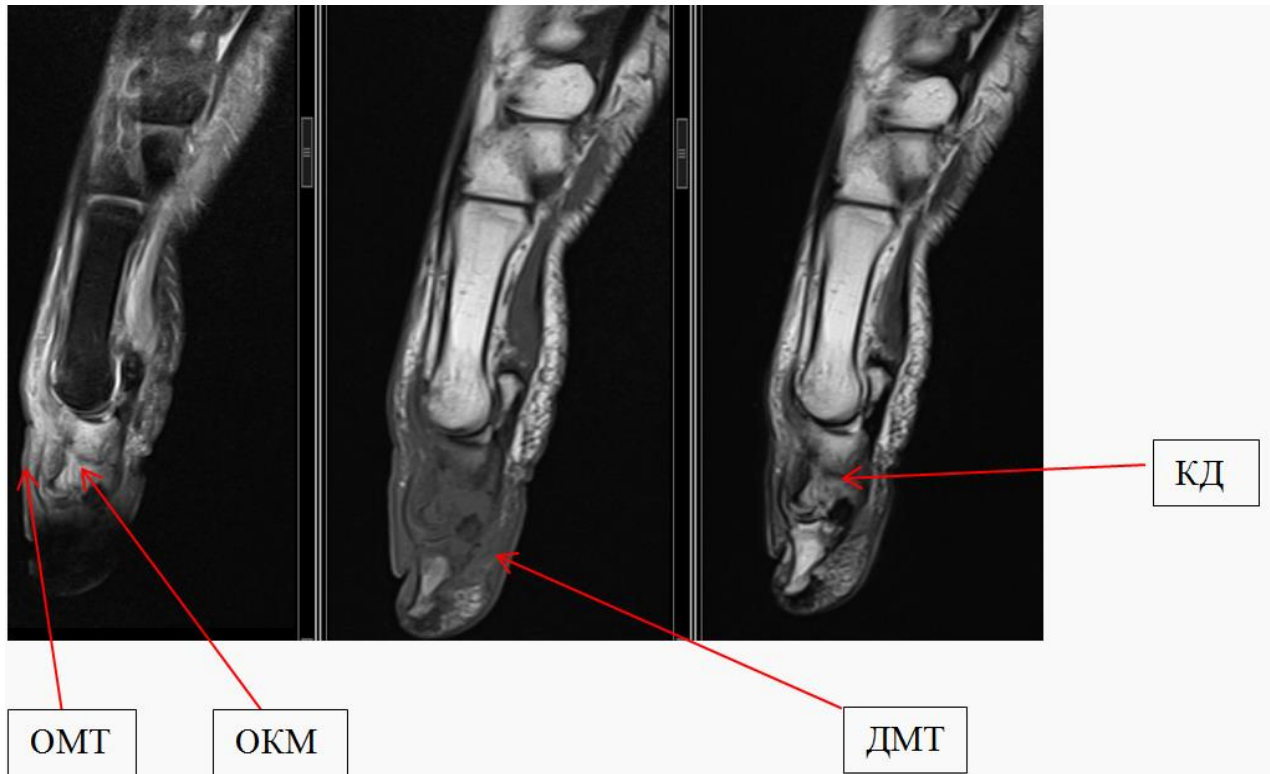


Рисунок 18 – МР-томограммы пациента Л. (клинический пример №2) в режимах PdFsat, T1 и T1post на сагиттальных срезах.

Гнойно-деструктивные изменения проксимальной фаланги I пальца правой стопы в сочетании с артритом межфалангового сустава.

Выраженный отек и дезорганизация мягких тканей I пальца.

Примечание: ОМТ – отек мягких, ОКМ – отек костного мозга, ДМТ – дезорганизация мягких тканей, КД – костная деструкция (отмечено стрелками)

Итоговая сумма баллов равна 8. Данному пациенту был поставлен диагноз остеомиелит, который также был верифицирован путем гистологического исследования материала, полученного в ходе операции.

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

На следующем этапе было проведено совмещение МР-томограмм и результатов сцинтиграфии 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 томосцинтиграммах.

Совмещение результатов МРТ и ОФЭКТ было проведено 80 пациентам во всех трех плоскостях с применением стандартных режимов (рисунки 19 и 20).

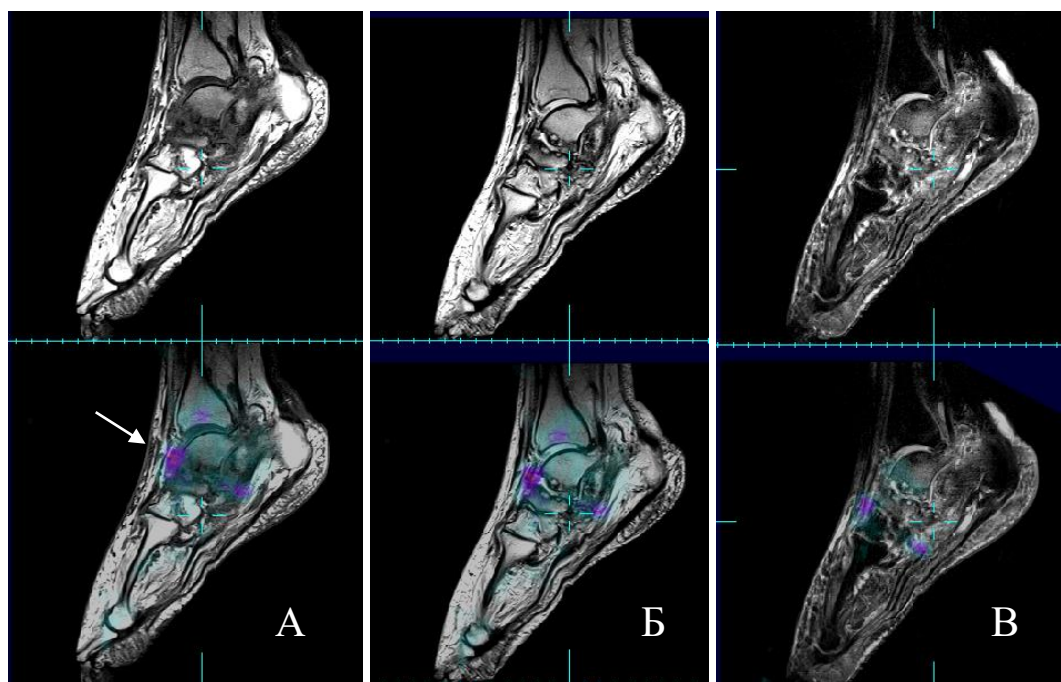


Рисунок 19 – Пациент М, 59 л., СД 2-го типа. Нейропатическая форма СДС. Стопа Шарко (диабетическая остеоартропатия). Сагиттальные МР-томограммы стопы в T1-ВИ (А), в T2-ВИ (Б) и в FSat (В) нативные (верхний ряд) и совмещенные с ОФЭКТ (нижний ряд). Гиперфиксация РФП в области голеностопного сустава (отмечено стрелкой) и в проекции предплюсны правой стопы. Выраженная костная деструкция, отек костного мозга, отек и дезорганизация мягких тканей предплюсны

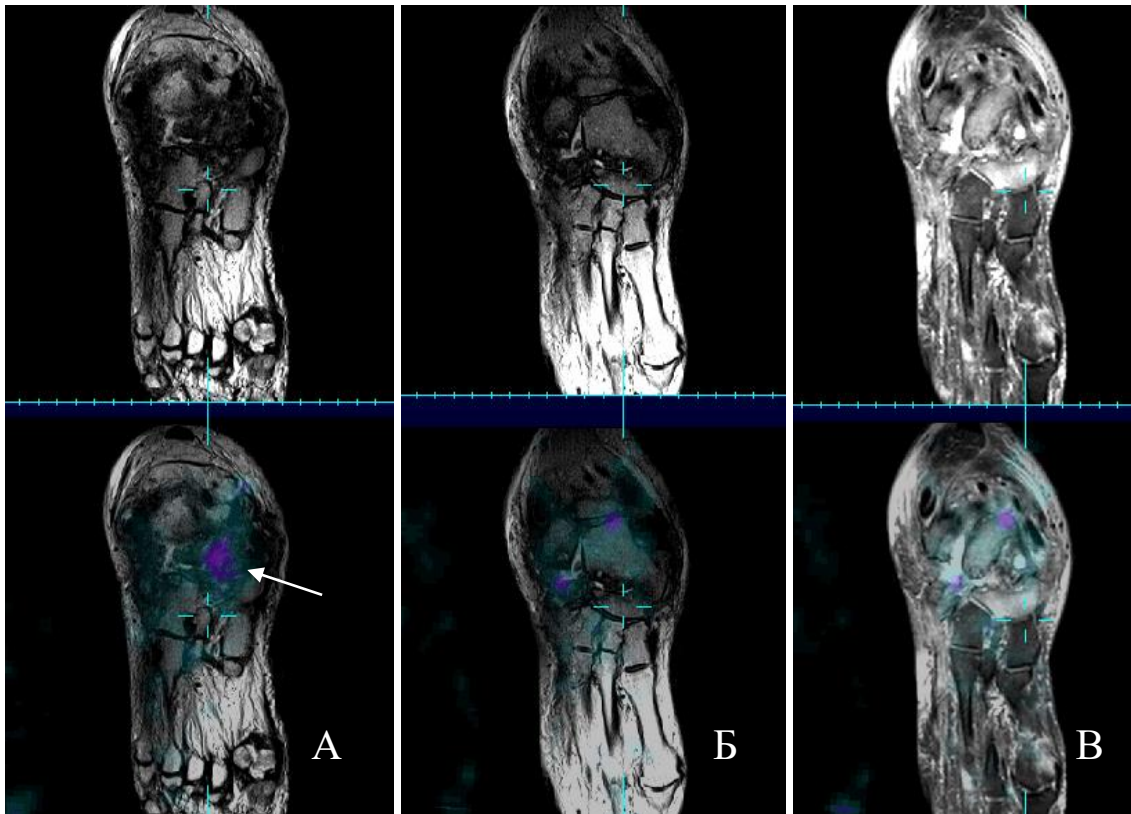


Рисунок 20 – Пациент М, 59 л., СД 2-го типа. Нейропатическая форма СДС. Стопа Шарко (диабетическая остеоартропатия). Коронарные МР-томограммы стопы в T1-ВИ (А), в T2-ВИ (Б) и в FSat (В) нативные (верхний ряд) и совмещенные с ОФЭКТ (нижний ряд). Гиперфиксация РФП в области голеностопного сустава и в проекции предплюсны (отмечено стрелкой) правой стопы. Выраженная костная деструкция, отек костного мозга, отек и дезорганизация мягких тканей предплюсны

Далее была оценена 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 (рисунок 21).

При этом встречались программно совмещенные томограммы пациентов с диффузной гиперфиксацией индикатора в проекции костных структур плюсны и предплюсны (n=3), у которых в последующем остеомиелит был исключен (ЛП) и поставлен диагноз острой диабетической остеоартропатии – стопы Шарко (рисунок 22).

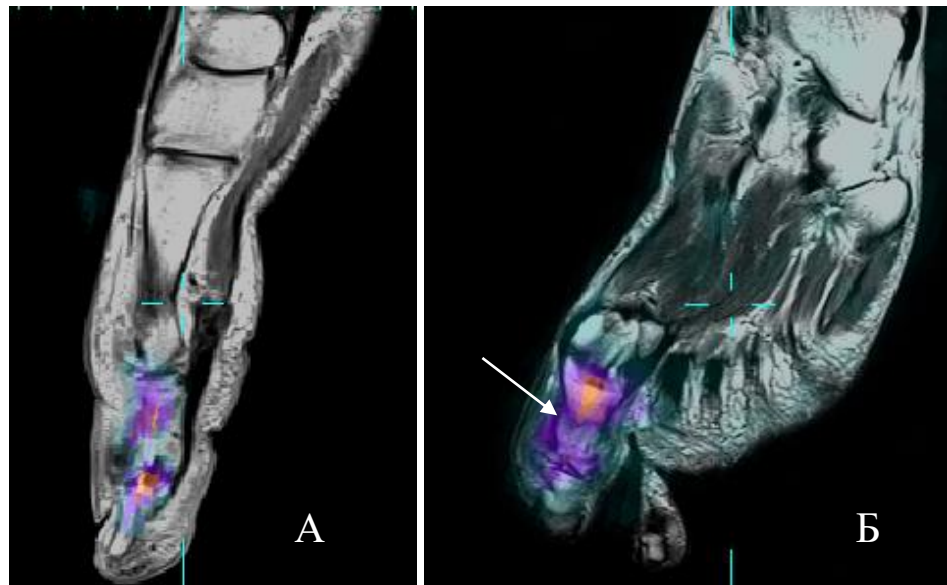


Рисунок 21 – Программно совмещенная ОФЭКТ/МРТ пациента Л., 63 г., СД 1-го типа, в сагиттальной (А) и коронарной (Б) проекциях. Пример истинно положительного результата. Выраженная гиперфиксация РФП в I пальце правой стопы в месте выраженных деструктивных изменений костных структур пальца (отмечено стрелкой) в сочетании с артритом межфалангового сустава. На МР-томограммах визуализируются отек и дезорганизация мягких тканей, окружающих проксимальную фалангу I пальца

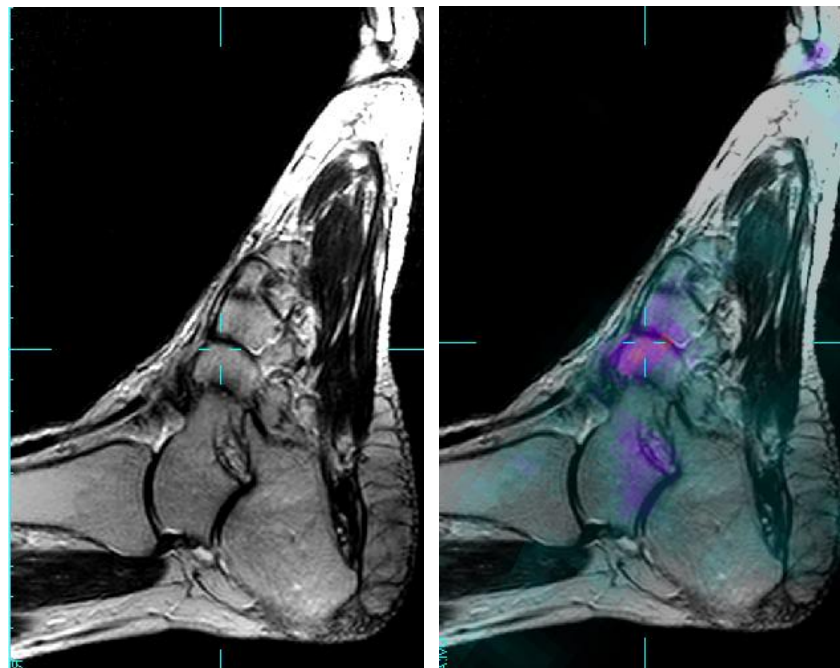


Рисунок 22 – Программно совмещенная ОФЭКТ/МРТ пациента И., 59 л., СД 2-го типа. Пример ложноположительного результата. Выраженная гиперфиксация меченных лейкоцитов в костях предплюсны с признаками костно-деструктивных изменений на МРТ в рамках диабетической остеоартропатии (стопы Шарко)

По результатам программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ 35 пациентов не имели МР-симптомов остеомиелита и гиперфиксации РФП в проекции костных структур, их данные были отнесены к истинно отрицательным результатам (рисунок 23).



Рисунок 23 – Программно совмещенная ОФЭКТ/МРТ пациента Д., 73 г., СД 2-го типа, в коронарной (А) и сагиттальной (Б) проекциях.

Пример истинно отрицательного результата. Гиперфиксация РФП в мягких тканях подошвенной поверхности левой стопы (совпадающее с МР-признаками теносиновита сгибателей стопы) без распространения на костные структуры

При этом был выявлен единственный ложноотрицательный случай программно совмещенного исследования (таблица 22) за счет сниженного кровотока и отсутствия выраженной гиперфиксации индикатора в фаланге 4-го пальца левой стопы.

Таблица 22 – Результаты программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ в выявлении остеомиелита у больных с СДС

Результат	Количество пациентов
Истинно положительный	41
Истинно отрицательный	35
Ложноположительный	3
Ложноотрицательный	1

В итоге были 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.

3.5 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 пациентов, которым были выставлены высокие баллы при отсутствии остеомиелита, и троих пациентов с остеомиелитом, но меньшим количеством баллов (рисунок 24).

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 (рисунок 25).

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.

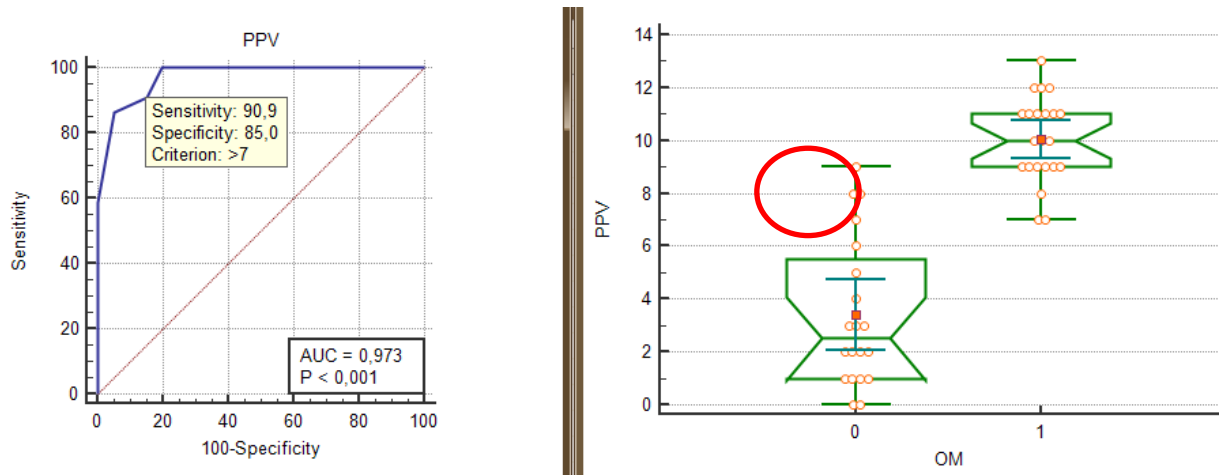


Рисунок 24 – ROC-анализ и распределение пациентов с СДС по количеству баллов на основе МР-симптомов

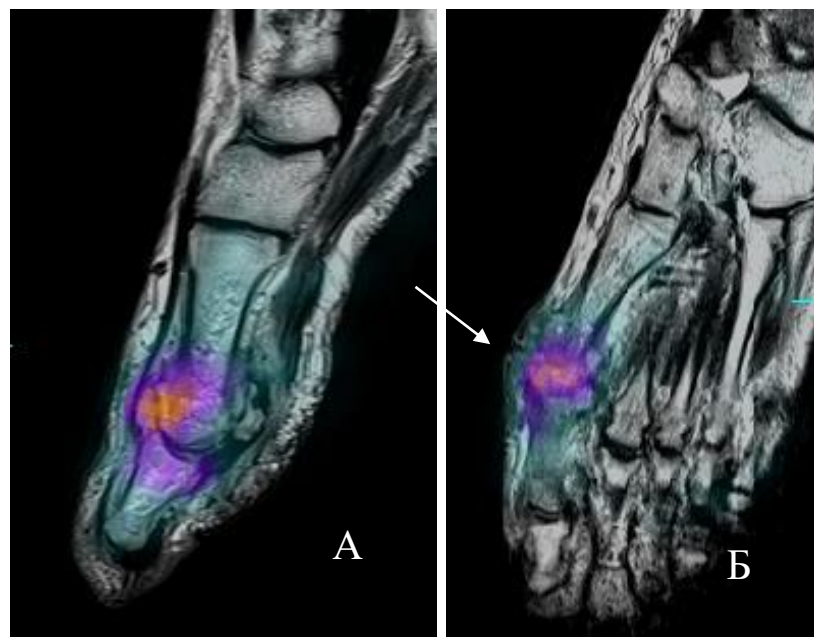


Рисунок 25 – Пациент Г., 63 г., СД 2-го типа, СДС, нейро-ишемическая форма. Программно совмещенные ОФЭКТ/МРТ изображения правой стопы в сагиттальной (А) и коронарной (Б) проекциях. Выраженная гиперфиксация индикатора в месте артрита плюсне-фалангового сустава I пальца правой стопы. Визуализация свищевого хода по медиальной поверхности, связанного с полостью плюсне-фалангового сустава (отмечено стрелкой). Остеомиелит головки плюсневой кости и основания основной фаланги данного пальца

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 (рисунок 26).

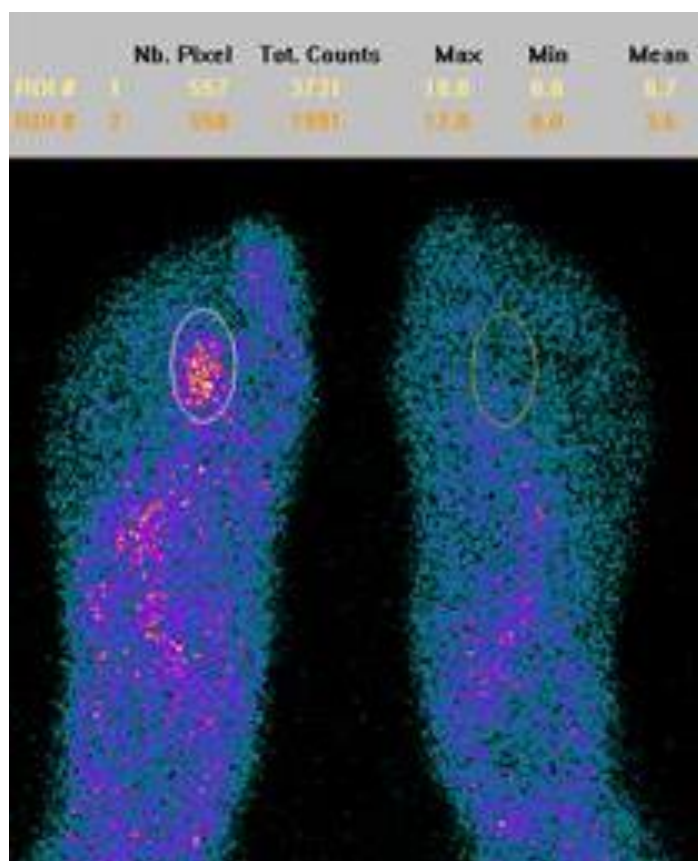


Рисунок 26 – Пациент Б., 33 г., СД 1-го типа, СДС, ишемическая форма.
 Артрит плюснефалангового сустава II пальца правой стопы.
 Остеомиелит головки плюсневой кости и основания
 основной фаланги II пальца правой стопы

Данный 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, когда оценивались возможности изотопного метода ОФЭКТ-МЛ в диагностике остеомиелита (см. рисунок 26).

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 получили 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 способности – 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 (таблицы 23 и 24).

Таблица 23 – Распределение диагностических показателей симптомов остеомиелита по данным программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ у пациентов с синдромом диабетической стопы

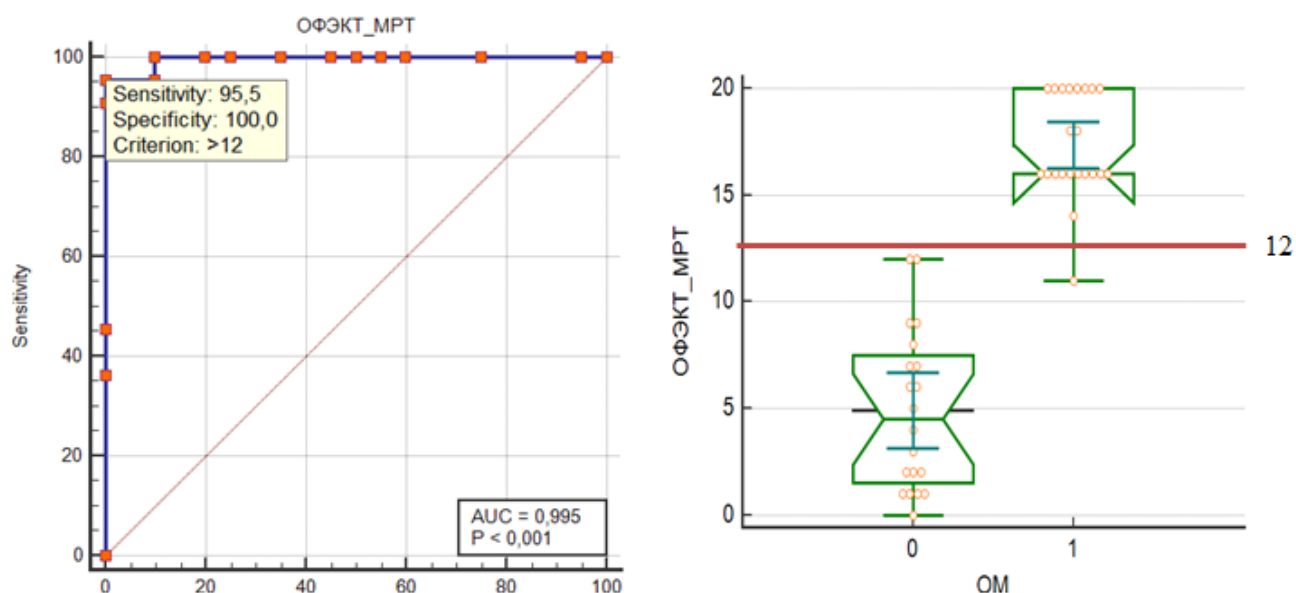
МР-симптомы	Se, %	Sp, %	Ac, %	PPV, %	NPV, %
Свищ/глубокая язва	59	100	79	100	69
Отек костного мозга	100	75	88	81	100
Костная деструкция	68	70	69	71	67
Отек мягких тканей	95	35	67	62	87
Теносиновит	73	50	62	62	63
Дезорганизация мягких тканей	81	65	74	72	76

МР-симптомы	Se, %	Sp, %	Ac, %	PPV, %	NPV, %
Накопление РФП в 1 или 2 костях	91	95	93	95	90
Разность счета накопления РФП более 1,56	86	90	88	90	86
<i>Примечание:</i> Se – чувствительность; Sp – специфичность; Ac – точность; PPV – положительная предсказательная способность; NPV – отрицательная предсказательная способность					

Таблица 24 – Распределение баллов согласно симптомам программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ

МР-симптомы	Баллы
Свищ/глубокая язва	4
Отек костного мозга	3
Костная деструкция	2
Дезорганизация мягких тканей	2
Отек мягких тканей	1
Теносиновит	1
Накопление РФП в 1 или 2 костях	4
Разность счета накопления РФП более 1,56	3
<i>Примечание:</i> 0–60% – 0 баллов 61–70% – 1 балл 71–80% – 2 балла 81–90% – 3 балла 91–100% – 4 балла	

Используя вторую группу пациентов с подозрением на ОМ, было получено пороговое значение наличия остеомиелита по результатам ROC-анализа, равное 12 (рисунок 27). Данный критерий является крайне высокоспецифичным и чувствительным (Se=95,5% Sp=100,0%, AUC=99,5%).



**Рисунок 27 – ROC-анализ сумм баллов пациентов
с осложненным течением синдрома диабетической стопы**

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

Клинический пример № 3

Пациент М., 62 г., СД 2-го типа, смешанная форма синдрома диабетической стопы, стопа Шарко (рисунок 28). Выраженный болевой синдром, гиперемия и отечность левой стопы, преимущественно в области предплюсны.

Симптомы, определяемые у данного пациента по данным 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.

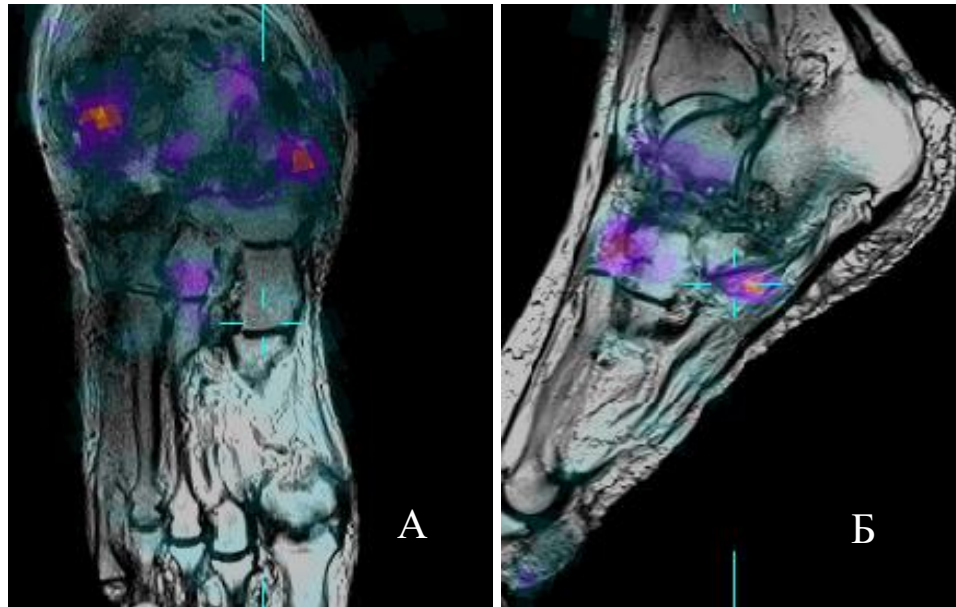


Рисунок 28 – Пациент М., 62 г., СД 2-го типа, смешанная форма СДС.
 Программно совмещенное изображение T2-ВИ МРТ и ОФЭКТ-МЛ
 левой стопы в сагиттальной (А) и коронарной (Б) проекциях.
 Гиперфиксация РФП в костях и мягких тканях предплюсны в сочетании
 с дезорганизацией и подвывихом в суставе Шопара

Благодаря балльной системе на основании программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ случай ложноположительного результата был отнесен к истинно отрицательному результату.

Клинический пример № 4

Пациент П., 54 года.

Основной диагноз: сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень $HbA1c > 7,5\%$. Осложнение основного диагноза: синдром диабетической стопы, смешанная форма, гангрена 4-го пальца правой стопы, непролиферативная диабетическая ретинопатия.

Сопутствующий диагноз: ишемическая болезнь сердца, синусовая тахикардия. Гипертоническая болезнь II стадия, 1-я степень, риск 4 (гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия). Хронический некалькулезный холецистит, ремиссия.

Стаж основного заболевания приблизительно 10 лет. Лечение по основному заболеванию не проходил, диету не соблюдал. За 2 месяца до госпитализации пациент травмировал 4-й палец правой стопы, в результате чего образовалась гангрена данного пальца. Пациент был госпитализирован в эндокринологическое отделение, где был выставлен диагноз, откорректирован уровень глюкозы в крови, далее переведен в хирургическое отделение.

Status localis: Гангрена 4-го пальца правой стопы. Центральные отделы правой стопы отечны, гиперемированы. Снижение всех видов чувствительности, отсутствие пульсации на тыльной артерии правой стопы.

Пациенту проведены: рентгенография стоп в двух проекциях, ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, гликемический профиль, анализ HbA1c, МРТ, сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами, с последующим совмещением ОФЭКТ/МРТ.

По результатам рентгенологического исследования был заподозрен остеомиелит головки плюсневой кости 4-го пальца левой стопы. В последующем была выполнена сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами, в результате чего определялась выраженная гиперфиксация индикатора в проекции плюсне-фалангового сустава 4-го пальца левой стопы, разность счета индикатора по сравнению с интактным участком составила 1,89 (рисунок 29). Также определяется гиперфиксация индикатора в проекции головок плюсневых костей 3-го, 4-го пальцев.

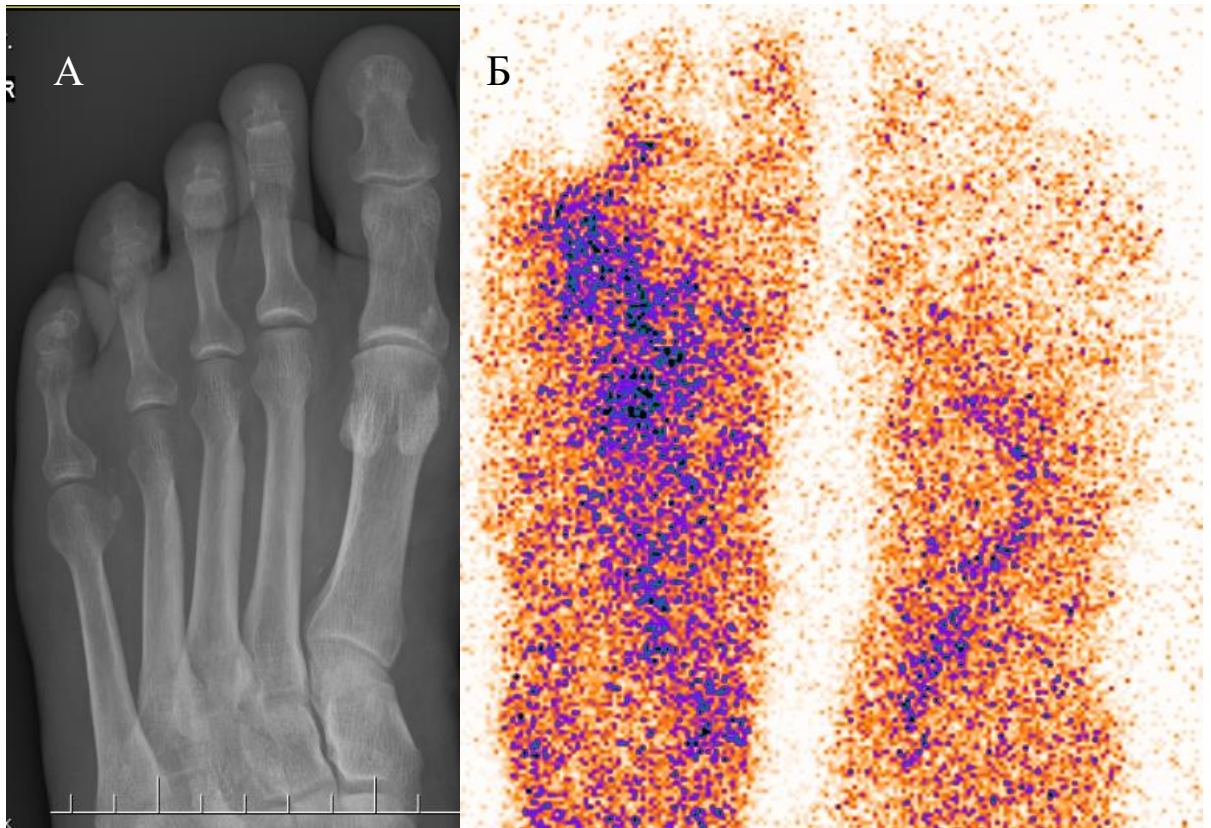


Рисунок 29 – Пациент П., 55 л., СД 2-го типа, СДС, нейро-ишемическая форма. Гангрена IV пальца правой стопы. Подозрение на наличие остеомиелита головки плюсневой кости IV пальца. Рентгенограмма (А) и ОФЭКТ-МЛ (Б) правой стопы. Повышенное накопление индикатора в проекции III и IV плюсневых костей и по ходу IV пальца

В итоге была выполнена МРТ, на которой определялись типичные симптомы остеомиелита головки плюсневой кости 4-го пальца левой стопы. На программно совмещенных изображениях ОФЭКТ/МРТ определялась выраженная гиперфиксация меченых лейкоцитов в проекции головки плюсневой кости 4-го пальца правой стопы и менее интенсивная гиперфиксация РФП в мягких тканях, окружающих плюсневые кости (рисунок 30).

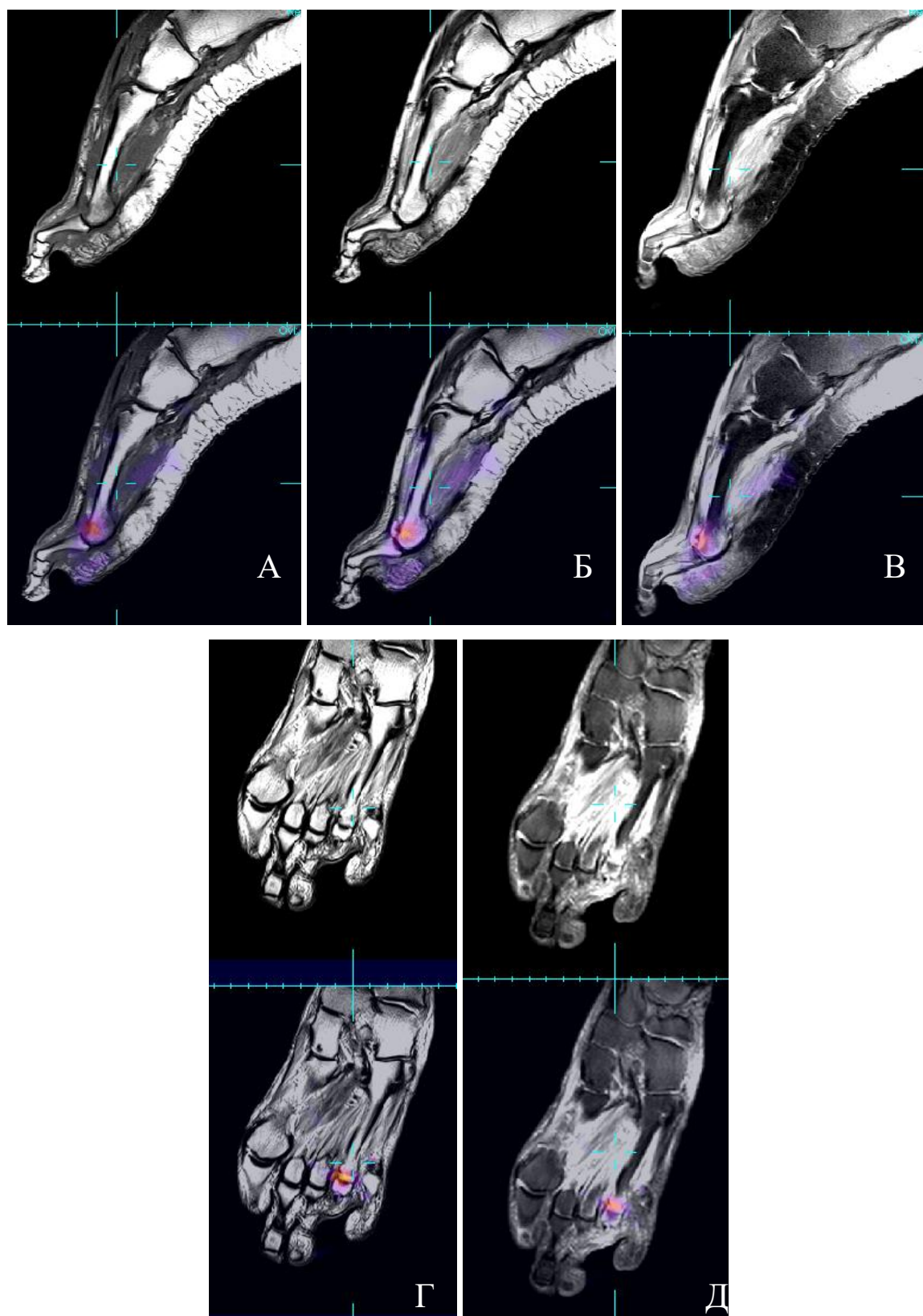


Рисунок 30 – Пациент П., 54 л., СД 2-го типа, смешанная форма СДС, гангрена IV пальца правой стопы. Программно совмещенные изображения ОФЭКТ с мечеными лейкоцитами и МРТ в сагиттальных проекциях T1-ВИ (А), T2-ВИ (Б), PdFsat (В), а также в коронарных проекциях T2-ВИ (Г), PdFsat (Д). Определяется выраженная гиперфиксация индикатора в головке плюсневой кости IV пальца правой стопы

Симптомы, определяемые по данным 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
- разность счета накопления РФП более 1,56 – 3 балла
- накопление РФП в 1 или 2 костях – 4 балла.

Сумма баллов составила 16, что позволило поставить диагноз: остеомиелит головки плюсневой кости 4-го пальца правой стопы. Пациенту проведено оперативное вмешательство: резекция 4-го пальца правой стопы на уровне верхней трети плюсневой кости с последующим морфологическим исследованием операционного материала, по результатам которого, помимо гангрены пальца, был подтвержден остеомиелит головки плюсневой кости правой стопы.

4. ОБСУЖДЕНИЕ

На современном этапе синдром диабетической стопы – это тяжелое осложнение сахарного диабета, которое, в связи с широкой распространенностью, достаточно ранней инвалидизацией, высокой смертностью и серьезными экономическими затратами принимает характер не только медицинской, но и социальной проблемы [3, 13, 29, 34]. Патогенез синдрома диабетической стопы включает в себя два основных звена патологических процессов, являющихся взаимоотноотягчающими, – ангиопатию и нейропатию, способствующих за счет ряда факторов развитию язвенно-некротических поражений и, как следствие, присоединению инфекционного воспалительного процесса мягких тканей и костей [14, 18, 19].

Остеомиелит зачастую является основной причиной ампутаций нижних конечностей у больных СД [28]. В большинстве случаев, даже с учетом успешного лечения пациентов с остеомиелитом на фоне СДС, у 50–60% из них в течение 3–5 лет возникает рецидив заболевания. Продолжительность лечения данной категории пациентов составляет от нескольких месяцев до нескольких лет с учетом осложнений, а прогноз и лечение являются непростыми, поскольку 80% больных госпитализируют в рамках экстренной скорой помощи в дежурное хирургическое отделение на этапе выраженных и необратимых клиническо-морфологических изменений [11]. В связи с этим особое значение приобретает проблема ранней диагностики остеомиелита у пациентов с СДС, что способствует эффективному и своевременному лечению, а также профилактике заболевания [8, 9].

Широкий спектр современных лучевых модальностей должен обеспечивать точное и своевременное выявление патогенетических процессов, приводящих к развитию диабетической стопы, а также выявлять возникающие осложнения [30, 39]. Однако проблема лучевой диагностики осложненного течения СДС остается актуальной. Так, значительные сложности возникают в дифференциальной диагностике нейропатических нарушений и гнойно-некротических процессов, в

том числе при использовании магнитно-резонансной томографии, которая рассматривается рядом авторов в качестве наиболее перспективной методики [49]. Требуется решения проблема топической диагностики воспалительных изменений на фоне СДС при использовании методов радионуклидной диагностики, определяющих функциональные изменения при гнойно-некротических процессах на молекулярном уровне [114, 165]. На сегодняшний день данные проблемы решаются путем использования гибридных аппаратов, компонентом которых в большинстве случаев является компьютерный томограф, однако в случае с позитронно-эмиссионной томографией встречаются единичные экземпляры, совмещенные с МРТ [92, 135]. Наличие в составе гибридного изображения МРТ имеет ряд преимуществ в выявлении и уточнении локализации воспалительного процесса в дистальных отделах нижних конечностей. Однако остаются неизученными возможности гибридной ОФЭКТ/МРТ применительно к диагностике остеомиелита у пациентов с СДС [97]. Также не полностью решена проблема комплексной качественной и количественной оценки лучевых симптомов, характеризующих синдром диабетической стопы, осложненный гнойными процессами. Разработка новых и усовершенствование существующих методологических подходов лучевой диагностики остеомиелита у пациентов с СДС являются актуальными проблемами современной клинической медицины.

Таким образом, целью настоящей работы являлось повышение эффективности лучевой диагностики в выявлении остеомиелита у пациентов с осложненным течением синдрома диабетической стопы при помощи программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ.

Поставленная цель была достигнута путем комплексного клинического исследования 80 пациентов (35 мужчин и 45 женщин, средний возраст – $58,41 \pm 12,33$ года) с осложненным течением или подозрением на него при синдроме диабетической стопы. Пациенты проходили лечение как амбулаторно, так и в стационаре на базе эндокринологического либо хирургического отделений, а длительность заболевания составляла в среднем $12,85 \pm 6,97$ года.

Пациенты с синдромом диабетической стопы, помимо оценки общей группы, согласно патогенетической классификации были распределены на следующие группы: с ишемической ($n=3$, 3,8%), нейропатической ($n=27$, 33,7%) и смешанной ($n=50$, 62,5%) формами. На фоне сахарного диабета 1-го и 2-го типов у большинства исследованных пациентов были выявлены дефекты мягких тканей стоп различной протяженности и раневое отделяемое, что позволило расценивать риск развития внутрикостного воспаления как высокий и заподозрить наличие остеомиелита на фоне СДС. Среди результатов лабораторных исследований особое внимание обращали на себя неудовлетворительный уровень гликированного гемоглобина ($HbA_{1c} >7,5\%$) в 66,2% случаев, гипергликемия (до 8–10 ммоль/л) и глюкозурия (до 100 гр) как проявления основного заболевания, усугубляющие течение СДС, а также лейкоцитоз – в 29% и повышение уровня СОЭ – в 69% случаев как признаки активно протекающего воспалительного процесса,

Клиническая картина в общей группе исследованных пациентов характеризовалась симптомокомплексом, соответствующим воспалению: в преобладающем количестве случаев были выявлены болевой синдром (95,5%), отек мягких тканей (86,3%) и гиперемия (80,0%) в сочетании с проявлением нейропатического звена патогенеза в виде снижения чувствительности (81,3%).

Однако каждая форма СДС клинически характеризовалась индивидуальными сочетаниями симптомов: у пациентов с ишемической формой – локальное снижение пульсации сосудов, боль нижней конечности и локальное понижение температуры; у больных с нейропатической формой СДС – гиперемия, локальное повышение температуры, наличие язвенных дефектов, отек мягких тканей и снижение чувствительности; смешанная форма – преобладание гиперемии, локального повышения температуры, болевого синдрома, отека мягких тканей и наличие язвенных дефектов на коже.

Всем включенным в исследование больным наряду с лабораторными методами и физикальным обследованием проводились рентгенография, сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами, магнитно-резонансная томография и

программно совмещенная ОФЭКТ/МРТ пораженных стоп. В последующем была выполнена статистическая обработка и анализ всех полученных данных.

В 42 (52,5%) случаях пациентам были выполнены оперативные вмешательства, и результаты лучевых методов исследования верифицировались морфологически. У остальных 38 (47,5%) больных верификация осуществлялась исключительно путем клинического наблюдения в динамике на фоне консервативного лечения осложненного течения СДС.

На первом этапе исследования была проведена оценка сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в выявлении остеомиелита у пациентов с осложненным течением СДС. В большинстве случаев (73,8%) в зоне предполагаемого воспалительного процесса визуализировалась локальная аккумуляция радиофармпрепарата различной интенсивности и протяженности. При этом при различных формах синдрома диабетической стопы интенсивность накопления индикатора была сопоставимой. С помощью ROC-анализа было определено пороговое значение разности счета накопления РФП, равное 1,56, при котором повышалась вероятность наличия остеомиелита ($Se=85,7\%$, $Sp=92,1\%$). Представленные данные согласуются с позицией ряда зарубежных авторов, в частности Nasser S. Ballani, которая заключается в применении количественной оценки результатов сцинтиграфии с лейкоцитами, мечеными *in vitro*, для выявления непосредственно гнойного воспалительного процесса [163].

При сравнении интенсивности гиперфиксации РФП с показателями периферической крови была выявлена прямая статистически значимая связь ее наличия с уровнем СОЭ и количеством лейкоцитов ($r=0,35$, $p=0,001$ и $r=0,33$, $p=0,001$ соответственно). Данный корреляционный анализ подтверждает тот факт, что сцинтиграфия с мечеными аутолейкоцитами отражает активность воспалительного процесса [58].

Однако, несмотря на то, что сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами в оценке гнойно-некротических процессов в костных структурах оказалась высокочувствительной (97,6%), специфичность данного метода визуализации не достигает столь высоких значений (63,2%). Основной причиной снижения

специфичности метода является трудность топической диагностики гнойного процесса в костях либо мягких тканях за счет низкого анатомического пространственного разрешения. Помимо этого, в работах Palestro S.J. в качестве сопутствующей причины рассматривается повышенная гемопоэтическая активность костного мозга, что способствует накоплению меченых лейкоцитов в участках асептического воспаления, а именно: острой диабетической артропатии (стопы Шарко) [133]. Однако стоит отметить, что проведение методики без уточнения локализации активного воспалительного процесса в стопах может сопровождаться повышением специфичности до 84,2%.

Вторым этапом данного исследования являлась оценка возможностей и диагностической эффективности магнитно-резонансной томографии в диагностике остеомиелита у пациентов с СДС. Все полученные МР-симптомы были разделены на две группы согласно их локализации: мягкотканые и костные симптомы.

У большинства пациентов с подозрением на остеомиелит определялись изменения мягких тканей в виде отека, дефектов и дезорганизации мягкотканых структур, а также визуализировались теносиновит и жидкость по ходу суставов. Причем чаще всего встречались отек мягких тканей и теносиновит - у 90% и 65% пациентов соответственно. Отек мягких тканей оказался достаточно высокочувствительным (97,6%), но не столь специфичным симптомом (63,2%) за счет большого числа ложноположительных случаев. А язвенный дефект мягких тканей с наличием свищевого хода оказался, наоборот, высокоспецифичным (97,4%), но не чувствительным (26,2%), так как данный симптом встречался редко. При анализе теносиновита, дезорганизации мягких тканей и жидкости вокруг сустава были выявлены невысокие показатели диагностической эффективности.

Среди МР-симптомов поражения костных структур отек костного мозга оказался наиболее специфичным и чувствительным в выявлении остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы. Длительное время отек костного мозга рассматривался исследователями как МР-симптом, специфичный для

остеомиелита, но по мере накопления данных были выявлены ложноположительные случаи, что привело к переоценке данного симптома. Большинство авторов склоняется к мнению о том, что ложноположительные результаты МРТ при осложненном течении СДС вызваны аналогичной МР-картиной при асептическом воспалительном отеке и непосредственно гнойном воспалительном процессе. Так, в качестве основных причин появления данного симптома на МРТ стоп рассматриваются, помимо остеомиелита, стопа Шарко, различные варианты остеонекроза и травматические изменения [141].

В итоге при комплексной оценке МР-томограмм большинство результатов были отнесены к истинно положительным либо истинно отрицательным, благодаря чему в данном исследовании были получены достаточно высокие показатели диагностической эффективности (чувствительность – 85,7%, специфичность – 89,5%, точность – 87,5%, положительная предсказательная способность – 90,0%, отрицательная предсказательная способность – 85,0%). Указанные результаты, вероятно, связаны с выборкой пациентов согласно критериям включения и исключения, поскольку литературные данные о диагностической эффективности МРТ в оценке СДС, осложненного остеомиелитом, несмотря на высокую чувствительность модальности, свидетельствуют о неоднозначных показателях ее специфичности, которая варьирует от относительно высоких значений, как в данном исследовании ($Sp=79\%$ согласно данным Noguerol T.M. и соавт.), до умеренных и низких величин ($Sp=62\%$ согласно данным Heiba S. и соавт.) [49, 97].

Отсутствие однозначно высоких показателей специфичности МРТ в оценке состояния стоп у пациентов с сахарным диабетом, в первую очередь, способствует поиску и применению более эффективных диагностических методов, к которым на сегодняшний день относятся гибридные методы визуализации [110, 123].

На третьем этапе исследования проводилась оценка возможностей программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ в диагностике остеомиелита у больных с осложненным течением СДС. С использованием программы RView 9.060BQT

выполнялось пространственное совмещение МР-томограмм и томосцинтиграмм (сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами, проводимой на ОФЭКТ) в формате DICOM. При выполнении МРТ стопа пациента располагалась в коленной катушке, причем в центр катушки помещалась зона интереса. При выполнении сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами положение стопы было аналогичным МРТ для более корректного пространственного совмещения изображений.

Несмотря на описываемые отдельными авторами, в частности Р.А. Erba и R. García Jiménez, сложности в совмещении дистальных отделов стоп, связанные с небольшими размерами пальцев стоп и плюсневых костей, в данном исследовании с учетом максимально сопоставимых укладок были получены достаточно высокие диагностические показатели программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ: чувствительность – 97,6%, специфичность – 92,1%, точность – 95,0%, положительная и отрицательная предсказательная способность – 93,2% и 97,2% соответственно [85, 102].

Однако и применение гибридной методики в виде программного совмещения сопровождается единичными ложноотрицательными и ложноположительными результатами. Так, ложноотрицательный результат возник у пациента со сниженным кровотоком за счет преобладания ишемического компонента в синдроме диабетической стопы при оценке сцинтиграфического компонента изображения. Ложноположительные результаты (n=3) были получены у пациентов с острой диабетической остеоартропатией, при которой помимо выраженных деструктивных изменений костных структур на МРТ определялась гиперфиксация меченых лейкоцитов по данным сцинтиграфии.

Особого внимания заслуживает тот факт, что тактика ведения и прогноз пациентов с гнойно-некротическими процессами стоп при сахарном диабете во многом зависят от наиболее раннего и достоверного выявления его наличия [140, 157]. А полученные у данной группы пациентов качественные данные МРТ и программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ необходимо систематизировать с целью возможности их применения врачами-клиницистами и проведения максимально точной дифференциальной диагностики остеомиелита и стопы Шарко. В связи с

этим возникает необходимость создания системы оценки лучевых симптомов, наиболее доказательным вариантом которой служит обоснованная количественная/полуколичественная оценка при подозрении на остеомиелит на фоне СДС.

Таким образом, на четвертом этапе в качестве основы для дальнейшего исследования была разработана балльная система оценки наличия остеомиелита у пациентов с СДС на основе МР-симптомов. Для решения поставленной задачи у 42 пациентов при СДС с подозрением на гнойно-воспалительные процессы для каждого симптома были рассчитаны показатели диагностической эффективности и расставлены баллы согласно их величинам. Далее было получено пять балльных систем на основании чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной предсказательной способностей. За основу балльной системы была взята положительная предсказательная ценность, так как площадь под ROC-кривой для указанного показателя являлась наибольшей (0,973). В зависимости от значения положительной предсказательной ценности каждый симптом получил определенное количество баллов: свищ – 4 балла, отек костного мозга – 3 балла, костная деструкция – 2 балла, дезорганизация мягких тканей – 2 балла, отек мягких тканей – 1 балл, теносиновит – 1 балл. В итоге диагноз «остеомиелит» был выставлен пациентам с суммой баллов, равной либо более 8 ($Se=90,9\%$ $Sp=85,0\%$). В отдельных зарубежных статьях описываются различные подходы к количественной/полуколичественной оценке визуальных данных у пациентов с СДС. Так, Meacock L. и соавт. в 2017 году опубликовали данные исследования 45 пациентов со стопой Шарко, которым проводилась МРТ с целью выявления наличия и степени тяжести (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 для мониторинга лечения и оценки результатов у данной категории больных [127].

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 клинико-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 [122].

В данной диссертационной работе, в отличие от описанного выше исследования, 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 совмещенной 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 ($Se=95,5\%$ $Sr=100,0\%$).

Таким образом, приоритетным направлением лучевой диагностики осложненного течения синдрома диабетической стопы является применение гибридных методов визуализации [53, 71]. 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюме

Представленная научно-исследовательская работа отражает и аргументирует возможности наиболее информативного метода лучевой диагностики осложненного течения синдрома диабетической стопы: программно совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии.

Анализ показателей диагностической эффективности отдельно взятых ОФЭКТ (в частности сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами) и МРТ в сравнении с результатами программного, ввиду отсутствия на данном этапе соответствующего гибридного аппарата, совмещения данных указанных методов свидетельствует о том, что программно совмещенная ОФЭКТ/МРТ обеспечивает установление наличия, активности и распространенности гнойно-некротических изменений у пациентов с СДС с высокой степенью диагностической эффективности. Однако, несмотря на визуальную комплексную оценку как анатомо-морфологических изменений стоп, так и функциональных нарушений на уровне поражения, встречаются единичные ложноположительные и ложноотрицательные результаты, обусловленные, с одной стороны, определенными сложностями отличия асептического отека костного мозга при стопе Шарко и собственно воспалительной инфильтрации при остеомиелите на фоне СДС, с другой стороны особенностями укладки исследуемой стопы в ходе проведения обоих методов визуализации.

Согласно результатам проведенного исследования получены магнитно-резонансные и сцинтиграфические симптомы наличия воспалительного процесса в стопах, которые не являются высокоспецифичными в отношении остеомиелита на фоне СДС при их изолированной трактовке. В связи с этим в данном исследовании впервые разработана балльная система оценки симптомокомплексов на основе программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ, которая повышает специфичность выявления гнойно-некротических изменений у

пациентов с СДС за счет дифференциации и установления характера деструктивных изменений при остеомиелите и острой диабетической остеоартропатии. В результате комплексного и многопланового статистического анализа имеющихся визуальных симптомокомплексов рассмотрены различные варианты формирования балльной системы для оценки поражения стоп у данной категории пациентов и обоснована наиболее эффективная модель четырехбалльной системы.

Результаты, полученные на данном этапе работы, позволяют считать перспективным применение комплексного подхода к оценке и программного совмещения различных модальностей лучевой диагностики, а именно: применение программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ, дополненной возможностями количественной/полуколичественной оценки путем разработанной балльной системы, в диагностике СДС, осложненного гнойно-воспалительными процессами, что поможет клиническим специалистам в решении данной социально-значимой проблемы, в том числе за счет более точной постановки диагноза, уменьшения количества оперативных вмешательств и улучшения качества жизни данной категории пациентов.

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 изображений программно совмещенной ОФЭКТ/МРТ повышает специфичность выявления гнойного воспалительного процесса в костных структурах стоп у пациентов с СДС при достаточно высоких показателях диагностической эффективности ($Se=95,5\%$ $Sp=100,0\%$, $AUC=99,5\%$).

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 синдромом диабетической стопы является сумма баллов более 12 при $Se=95,5\%$ $Sp=100,0\%$, $AUC=99,5\%$.

Список сокращений

ГМПАО	– гексаметилпропиламиноксим
ИО	– истинно отрицательный
ИП	– истинно положительный
КТ	– компьютерная томография
ЛО	– ложноотрицательный
ЛП	– ложноположительный
МЛ	– меченые лейкоциты
МР	– магнитно-резонансный
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
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
T1(T2)-ВИ	– T1(T2)-взвешенное изображение
УЗИ	– ультразвуковое исследование
Ac	– диагностическая точность
AUC	– area under curve, площадь под кривой
Cor	– корональный
DICOM	– Digital Imaging and Communications in Medicine, цифровые изображения и коммуникации в медицине
FSat	– fat saturation, режим жироподавления

HbA1c	– гликированный гемоглобин
PVN	– отрицательная предсказательная способность
PVP	– положительная предсказательная способность
ROC	– receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника
Se	– диагностическая чувствительность
Sp	– диагностическая специфичность
^{111}In	– индий 111
^{18}F -ФДГ	– ^{18}F -фтордезоксиглюкоза
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	– технеций 99m

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М. : Сахарный диабет. 2015. – 112 с.
2. Аметов, А. С. Пошаговая индивидуальная интенсификация инсулинотерапии инсулиновыми аналогами при сахарном диабете 2 типа / А. С. Аметов, Н. А. Черникова // Сахарный диабет. Диагностика, контроль и лечение. – 2012. – № 4. – С. 89–94.
3. Аметов, А. С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решение / А. С. Аметов. – 2-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1032 с.
4. Ампутации переднего отдела стопы у больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы / А. П. Лябах, О. Э. Михневич, В. М. Пятковский, А. Н. Химич // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 84.
5. Анциферов, М. Б. Синдром диабетической стопы. Диагностика, лечение и профилактика / М. Б. Анциферов, Е. Ю. Комелягина. – Москва : МИА, 2013. – 304 с.
6. Атлас диабета IDF [Электронный ресурс] / Международная Федерация Диабета. – Бельгия, 2015. – 7-е изд. – Режим доступа: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
7. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / А. Банержи ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – Москва : Практическая медицина, 2014. – 287 с.
8. Бреговский, В. Б. Профилактика синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом / В. Б. Бреговский, А. Г. Демина, И. А. Карпова // Справочник поликлинического врача. – 2015. – № 4-5. – С. 30–33.

9. Будько, Ю. В. Лечебно-диагностический алгоритм при ишемической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы / Ю. В. Будько, И. Э. Адзерихо, С. Н. Чур // Хирургия Восточная Европа. – 2013. – № 1. – С. 126–132.
10. Бызов, В. А. Системная воспалительная реакция при осложнениях синдрома диабетической стопы / В. А. Бызов, Е. В. Друзенко, Н. А. Бархатова // Теоретические и практические вопросы науки XXI века : сборник статей Междунар. науч.-практ. конф. / ред. А. А. Сукиасян. – Москва, 2014. – С. 192–194.
11. Воротников, А. А. Комплексный подход к лечению больных с синдромом диабетической стопы / А. А. Воротников, Э. Д. Байрамкулов, Р. В. Душин // Современные наукоемкие технологии. – 2014. – № 2. – С. 70–72.
12. Гаврилова, Д. Д. Диагностика и результаты лечения сепсиса у больных синдромом диабетической стопы / Д. Д. Гаврилова, М. М. Бочков // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 2. – С. 65.
13. Галстян, Г. Р. Синдром диабетической стопы в практике хирурга амбулаторного звена / Г. Р. Галстян, Л. П. Доронина, Е. Л. Зайцева // Хирургия. – 2013. – № 1. – С. 29–36.
14. Гнойно-некротические поражения при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / В. А. Митиш, Ю. С. Пасхалова, И. А. Ерошкин [и др.] // Хирургия. – 2014. – № 1. – С. 48–53.
15. Давиденко, О. П. Комплексная характеристика синдрома диабетической стопы у пришлого населения северных территорий : дис. ... канд. мед. наук / О. П. Давиденко. – Сургут, 2015. – 154 с.
16. Дедов, И. И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13–41.

17. Джумашалиева, А. У. Особенности лечения ран у больных синдромом диабетической стопы / А. У. Джумашалиева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 2-2. – С. 161–163.
18. Игнатович, И. Н. Особенности поражения артерий у пациентов с критической ишемией на фоне синдрома диабетической стопы / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко, С. И. Леонович // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – № 2. – С. 15–19.
19. Игнатович, И. Н. Хирургия диабетической стопы : учеб.-метод. пособие / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко. – Минск : БГМУ, 2013. – 58 с.
20. Ишонина, О. Г. Особенности метаболических изменений в крови пациенток с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от возраста и степени компенсации углеводного обмена : дис. ...канд. биол. наук / О. Г. Ишонина. – Ростов-на-Дону, 2014. – 170 с.
21. Кармазановский, Г. Г. Магнитно-резонансно-томографическая диагностика остеомиелита / Г. Г. Кармазановский, А. Б. Шуракова. – Москва : Видар-М, 2011. – 72 с.
22. Килина, О. Ю. Радионуклидная диагностика воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. Ю. Килина. – Томск, 2009. – 34 с.
23. Клинико-экономическое обоснование стоимости квоты на лечение пациентов с синдромом диабетической стопы / Г. Р. Галстян, С. В. Сергеева, В. И. Игнатьева [и др.] // Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С. 71–83.
24. Клинические рекомендации : руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе 2015 г. по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете: достижение доказательного консенсуса (сокращенная русскоязычная версия) / под общ. ред. И.В. Гурьевой // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. – 2016. – №3. – С. 59–70.

25. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы / И. И. Дедов, А. Ю. Токмакова, Д. Н. Егорова, Г. Р. Галстян. – Москва, Клинические рекомендации, 2015. – 17 с.
26. Лукин, П. С. Оптимизация лечения пациентов с синдромом диабетической стопы: дис. ... канд. мед. наук / П. С. Лукин. – Пермь, 2018. – 140 с.
27. Магнитно-резонансная томография в диагностике синдрома диабетической стопы / В. И. Нефедов, И. П. Чумбуридзе, М. Ю. Штильман [и др.] // Хирург. – 2015. – № 1. – С. 88–90.
28. Оптимизация лечения гнойных ран у больных с синдромом диабетической стопы / М. Б. Горобейко, Б. С. Суковатых, Т. А. Панкрушева, С. А. Абрамова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – Т. 173, № 3. – С. 28–32.
29. Осина, С. Н. Синдром диабетической стопы / С. Н. Осина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 793.
30. Плеханов, А.Н. Синдром диабетической стопы: современные подходы к диагностике / А. Н. Плеханов, П. С. Маркевич // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 5. – С. 29–33.
31. Привольнев, В.В. Диагностика остеомиелита при синдроме диабетической стопы / В.В. Привольнев // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 40-45.
32. Рощин, Д. О. Потери от сахарного диабета и пути решения проблемы их оценки : дис. ...канд. мед. наук / Д. О. Рощин. – Москва, 2015. – 161 с.
33. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения/ под ред. И. И.Дедова, М. В. Шестаковой. – Москва, 2011. – 477 с.

34. Синдром диабетической стопы / Д.М. Артыкова, Б.Х. Шагазатова, Д.А. Урунбаева, Н.Ф. Ишанкулова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2015. – №2 (9).

35. Славин, Л. Е. Современные подходы к местному лечению гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / Л. Е. Славин, Б. Д. Годжаев, А. З. Замалеев // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 301–303.

36. Сравнение возможностей трехфазной сцинтиграфии и сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в диагностике остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы / В. Д. Завадовская, М. А. Зоркальцев, О. Ю. Килина // Радиология-практика. – 2012. – №1. – С. 4–12.

37. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика заболеваний голеностопного сустава и стопы / Г. Е. Труфанов, И. Г. Пчелин, И. С. Пашникова. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2013. – 320 с.

38. Удовиченко, О. В. Диабетическая стопа: руководство для врачей / О. В. Удовиченко, Н. М. Грекова. – Москва : Практическая медицина, 2010. – 271 с.

39. Ушакова, В. В. Роль ультразвуковой доплерографии сосудов нижних конечностей в диагностике диабетической стопы / В. В. Ушакова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 423.

40. Факторы, влияющие на развитие нейроишемических поражений при синдроме диабетической стопы / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко, А. В. Гончарик, Ю. В. Добровольская // Медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 69–73.

41. Фатыхов, Р. И. Возможности современных методов лучевой диагностики при обследовании пациента с синдромом диабетической стопы / Р. И. Фатыхов // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 2. – С. 28.

42. Характеристика микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с осложненным синдромом диабетической стопы / С. Д. Шаповал, И. Л. Савон, Д. А. Смирнова, М. М. Софилканыч // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 3. – С. 54–60.
43. Шапкин, Ю. Г. Результаты лечения больных с синдромом диабетической стопы / Ю. Г. Шапкин, Е. В. Ефимов, А. В. Хорошкевич // Альманах клинической медицины. – 2013. – № 28. – С. 61–64.
44. (18)F-FDG PET/CT imaging of critical ischemia in the diabetic foot / F. Marre, L. Sibille, E. Nalda [et al.] // Clin. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 38, N 4. – P. 269–271.
45. [18F]Ciprofloxacin, a new positron emission tomography tracer for noninvasive assessment of the tissue distribution and pharmacokinetics of ciprofloxacin in humans / M. Brunner, O. Langer, G. Dobrozemsky [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – Vol. 48, N 10. – P. 3850–3857.
46. ^{99m}Tc labeling white blood cells with a simple technique: clinical application // B. Gutfilen, M.P. Pellini, J. de Roure e Neder [et al.] // Ann Nucl Med. – 1994. – Vol. 8, N. 1. – P. 85–89.
47. ^{99m}Tc-nanocolloid scintigraphy for assessing osteomyelitis in diabetic neuropathic feet / D. Remedios, J. Valabhji, R. Oelbaum [et al.] // Clin Radiol. – 1998. – Vol. 53, N 2. – P. 2203–2205.
48. A meta-analysis of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography versus scintigraphy in the evaluation of suspected osteomyelitis / G. L. Wang, K. Zhao, Z. F. Liu [et al.] // Nucl. Med. Commun. – 2011. – Vol. 32, N 12. – P. 1134–1142.
49. Advanced MR imaging techniques for differentiation of neuropathic arthropathy and osteomyelitis in the diabetic foot / T. Martín Noguerol, A. Luna Alcalá, L.S. Beltrán [et al.] // Radiographics. – 2017. – Vol. 37, N 4. – P. 1161–1180.
50. Ammal, A.W. Role of Interleukin-6 (IL-6) and Indicators of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Foot Ulcers / A.W. Ammal, M.D. Sallam, M.H. Ayman

// Australian Journal of Basic and Applied Sciences. – 2012. – Vol. 6, N 6. – P. 430–435.

51. Antimicrobial peptide 99mTc-ubiquicidin 29-41 as human infection-imaging agent: clinical trial / M.S. Akhtar, A. Qaisar, J. Irfanullah [et al.] // J Nucl Med. – 2005. – Vol. 46, N 4. – P. 567-573.

52. Armstrong, D. G. An overview of foot infections in diabetes / D. G. Armstrong // Diabetes Technol. Ther. – 2011. – Vol. 13, N 9. – P. 951–957.

53. Arnon-Sheleg, E. Diabetic foot infection: the role of PET/CT imaging / E. Arnon-Sheleg, Z. Keidar // Curr Pharm Des. – 2018. – doi: 10.2174/1381612824666180227095439.

54. Bailey, D.L. Quantitative SPECT/CT: SPECT joins PET as a quantitative imaging modality / D.L. Bailey, K.P. Willowson // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2014. – Vol. 41, Suppl 1. – P. 17–25.

55. Blazeski, A. Besilesomab for imaging inflammation and infection in peripheral bone in adults with suspected osteomyelitis / A. Blazeski, K.M. Kozloff, P. J. Scott // Reports in Medical Imaging. – 2010. – N 3. – P. 17–27.

56. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis / F. McQueen, N. Benton, D. Perry [et al.] // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48, N 7. – P. 1814–1827.

57. Can sequential 18F-FDG PET/CT replace WBC imaging in the diabetic foot? / D. Familiari, A. W. Glaudemans, V. Vitale [et al.] // J. Nucl. Med. – 2011. – Vol. 52, N 7 – P. 1012–1019.

58. Capriotti, G. Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis / G. Capriotti, M. Chianelli, A. Signore // Nucl. Med. Commun. – 2006. – Vol. 27, N 10. – P. 757–764.

59. Chapter II: Diagnostic methods / P. Cao, H. H. Eckstein, P. De Rango [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2011. – Vol. 42, N 2. – P. 13–32.
60. Clinical applications of SPECT/CT: new hybrid nuclear medicine imaging system / G. Mariani, A. Flotats, O. Israel [et al.] // Austria : IAEA. – 2008. – 62 p.
61. Clinical Inquiry: What's the best test for underlying osteomyelitis in patients with diabetic foot ulcers? / M. Khodaei, D. Lombardo, L.C. Montgomery [et al.] // J. Fam. Pract. – 2015. – Vol. 64, N 5. – P. 309–310.
62. Colston, J. Bone and joint infection / J. Colston, B. Atkins // Clin Med (Lond). – 2018. – Vol. 18, N 2. – P. 150–154.
63. Combined bone scintigraphy and indium-111 leukocyte scans in neuropathic foot disease / D.S. Schauwecker, H.M. Park, R.W. Burt [et al.] // J Nucl Med. – 2017. – Vol. 29, N 10. – P. 1651–1655.
64. Comparative analysis of 99mTc-MDP three-phase bone scan with SPECT/CT and 99mTc-HMPAO-labeled WBC SPECT/CT in the differential diagnosis of clinically suspicious post-traumatic osteomyelitis / C. Kim, S.J. Lee, J.Y. Kim [et al.] // Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 51, N 1. – P. 40–48.
65. Comparison Between 99mTc-Sulesomab and 18F-FDG PET/CT in a Patient With Suspected Prosthetic Joint Infection / D. Albano, G. Bosio, B. Paghera, F. Bertagna // Clin Nucl Med. – 2016. – Vol. 41, N 6. – P. 298–300.
66. Comparison between Leukoscan (Sulesomab) and Gallium-67 for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot / A. Delcourt, D. Huglo, T. Prangere [et al.] // Diabetes Metab. – 2005. – Vol. 31, N 2. – P. 125–133.
67. Comparison between Tc-99m WBC SPECT/CT and MRI for the diagnosis of biopsy-proven diabetic foot osteomyelitis / J. La Fontaine, K. Bhavan, K. Lam [et al.] // Wounds. – 2016. – Vol. 28, N 8. – P. 271–278.
68. Comparison of 99mTc- and 18F-ubiquitin autoradiography to anti-Staphylococcus aureus immunofluorescence in rat muscle abscesses / D. Salber, J. Gunawan, K.J. Langen [et al.] // J. Nucl. Med. – 2008. – Vol. 49, N 6. – P. 995–999.

69. Costs of hospital stay in specialized diabetic foot department in Russia / V.I. Ignatyeva, J.L. Severens, I.C. Ramos [et al.] // Value Health Reg Issues. – 2015. – N 7. – P. 80–86.
70. Davenport, M.S. Utility of delayed whole-body bone scintigraphy after directed three-phase scintigraphy / M.S. Davenport, R.K. Brown, K.A. Frey // AJR Am J Roentgenol. – 2009. – Vol. 193, N 2. – P. 338–342.
71. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: a systematic review and meta-analysis comparing MRI, White Blood Cell Scintigraphy, and FDG-PET / C. Lauri, M. Tamminga, A.W.J.M. Glaudemans [et al.] // Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40, N 8. – P. 1111–1120.
72. Diabetic foot / S.C. Mishra, K.C. Chhatbar, A. Kashikar, A. Mehndiratta // BMJ. – 2017. – Vol. 59. – P. 50–64.
73. Diabetic foot infection: usefulness of SPECT/CT for 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte imaging / L. Filippi, L. Uccioli, L. Giurato, O. Schillaci // J Nucl Med. – 2009. – Vol. 50, N. 7. – P. 1042–1046.
74. Diabetic foot infections: state-of-the-art / I. Uçkay, K. Gariani, Z. Pataky, B.A. Lipsky // Diabetes. Obes. Metab. – 2014. – Vol. 16, N 4. – P. 305–316.
75. Diabetic foot syndrome: Charcot arthropathy or osteomyelitis? Part I: Clinical picture and radiography / A. Konarzewska, A. Korzon-Burakowska, L. Rzepecka-Wejs [et al.] // J Ultrason. – 2018. – Vol. 18. – P. 42–49.
76. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention / A. Alavi, R. G. Sibbald, D. Mayer [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – Vol. 70, N 1. – P. 1–18.
77. Diabetic foot ulcers: Part II. Management / A. Alavi, R. G. Sibbald, D. Mayer [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – Vol. 70, N 1. – P. 1–24.
78. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients without signs of soft tissue infection by coupling hybrid 67Ga SPECT/CT with bedside percutaneous bone

puncture / E. Aslangul, J. M'bemba, N. Caillat-Vigneron [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, N 8. – P. 2203–2210.

79. Diagnosis of mandibular osteomyelitis in probable coexisting tumor recurrence: role of Tc-99m ciprofloxacin imaging / B. Singh, V. Prasad, A. Bhattacharya [et al.] // *Clin. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 33, N 8. – P. 525–527.

80. Diagnostic imaging of the diabetic foot / C. Ranachowska, P. Lass, A. Korzon-Burakowska, M. Dobosz // *Nuc. Med. Review.* – 2010. – Vol. 13, N 1. – P. 18–22.

81. Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot / A. Nawaz, D.A. Torigian, E.S. Siegelman [et al.] // *Mol Imaging Biol.* – 2008. – Vol. 12, N 3. – P. 335–342.

82. Dinh, M.T. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis / M.T. Dinh, C.L. Abad, N. Safdar // *Clin Infect Dis.* – 2008. – Vol. 47, N 4. – P. 519–527.

83. Does obtaining an initial magnetic resonance imaging decrease the reamputation rates in the diabetic foot? / M. Jbara, A. Gokli, S. Beshai [et al.] // *Diabet Foot Ankle*. – 2016. – Vol. 16, N 7. – P. 31–40.

84. Easier operation and similar power of 10 g monofilament test for screening diabetic peripheral neuropathy / Q. Zhang, N. Yi, S. Liu [et al.] // *J Int Med Research*. – 2018. – Vol. 46, N 8. – P. 3278–3284.

85. Erba, P.A. SPECT/CT in infection and inflammation / P.A. Erba, O. Israel // *Clin. Transl. Imaging*. – 2014. – Vol. 2. – P. 519–535.

86. Ergen, F. B. Charcot foot in diabetes and an update on imaging / F. B. Ergen, S. E. Sanverdi, A. Oznur [et al.] // *Diabet Foot Ankle*. – 2013. – N 4. – P. 1–8.

87. Ertugrul, B. M. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem / B. M. Ertugrul, B. A. Lipsky, O. Savk // *Diabet. Foot Ankle*. – 2013. – N 5. – P. 1–8.
88. Financial burden of diabetic foot ulcers to world: a progressive topic to discuss always / A. Raghav, Z. A. Khan, R. K. Labala [et al.] // *Ther Adv Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol. 9, N 1. – P. 29–31.
89. Fujii, M. Efficacy of magnetic resonance imaging in diagnosing diabetic foot osteomyelitis in the presence of ischemia / M. Fujii, D. G. Armsrong, H. Terashi // *J. Foot Ankle Surg*. – 2013. – Vol. 52, N 6. – P. 717–723.
90. Fujii, M. Efficacy of magnetic resonance imaging in diagnosing osteomyelitis in diabetic foot ulcers / M. Fujii, H. Terashi, S. Tahara // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc*. – 2014. – Vol. 104, N 1. – P. 24–29.
91. Glaudemans, A. W. Challenges in diagnosing infection in the diabetic foot / A. W. Glaudemans, I. Uçkay, B. A. Lipsky // *Diabet. Med*. – 2015. – Vol. 32, N 6. – P. 748–759.
92. Glaudemans, A.W.J.M. PET/MRI in infectious and inflammatory diseases: will it be a useful improvement? / A.W.J.M. Glaudemans, A.M. Quintero, A. Signore // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2012. – Vol. 39, N. 3. – P. 745–749.
93. Gnanasegaran, G. Diagnosis of infection in the diabetic foot using (18)F-FDG PET/CT: a sweet alternative? / G. Gnanasegaran, S. Vijayanathan, I. Fogelman // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2012. – Vol. 39, N 10. – P. 1525–1527.
94. Gnanasegaran, G. Nuclear Medicine imaging of infection and inflammation / G. Gnanasegaran, J. Croasdale, J. R. Buscombe // *World J. Nuc. Med*. – 2005. – Vol. 4, N 2. – P. 127–137.
95. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine / E. F. J. de Vries, M. Roca, F. Jamar [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2010. – N 37. – P. 842–848.

96. Hart, T. Management of a diabetic foot / T. Hart, R. Milner, A. Cifu // JAMA. – 2017. – Vol. 318, N 14. – P. 1387–1388.
97. Heiba, Sh. Evaluation of diabetic foot infection in nuclear medicine / Sh. Heiba, K. Knešaurek // Q J Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 61, N 3. – P. 283–291.
98. Hochman, M. G. Imaging of the Diabetic Foot / M. G. Hochman, Y. Cheung, D. P. Brophy // The diabetic foot / ed. by A. Veves – 2nd ed. – Humana press, 2007. – Ch. 2 – P. 227–253.
99. How „preventable“ are lower extremity amputations? A qualitative study of patient perceptions of precipitating factors / J. Feinglass, V. P. Shively, G. J. Martin // Disabil Rehabil. – 2011. – Vol. 34, N 25 – P. 2158–2165.
100. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? / J. T. Sharp, D. Y. Young, G. B. Bluhm // Arthritis Rheum – 1985. – Vol. 28. – P. 1326–1335.
101. Hughes, D.K. Nuclear medicine and infection detection: the relative effectiveness of imaging with ^{111}In -oxine-, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-, and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -stannous fluoride colloid-labeled leukocytes and with ^{67}Ga -citrate / D.K. Hughes // J. Nucl. Med. Technol. – 2003. – Vol. 31, N 4. – P. 196–201.
102. Hybrid imaging in foot and ankle disorders / R. García Jiménez, F.J. García-Gómez, E. Noriega Álvarez [et al.] // Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. – 2018. – Vol. 37, N 3. – P. 191–202.
103. Imaging of diabetic foot infections / R. Fridman, T. Bar-David, S. Kamen [et al.] // Clin. Podiatr. Med. Surg. – 2014. – Vol. 31, N 1. – P. 43–56.
104. In vitro comparison of HMPAO and gentisic acid for labelling leukocytes with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ / M. Ecclestone, A. Proulx, J.R. Ballinger [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. – 1990. – Vol. 16, – N 4. – P. 299–302.

105. In vivo imaging of inflammation and infection / A. Roivainen, X.G. Li, C. Nanni [et al.] // Contrast Media Mol Imaging. – 2018. May 17; 2018:3817871.
106. Indexing severity of diabetic foot infection with 99mTc-WBC SPECT/CT hybrid imaging / W. A. Erdman, J. Bueth, R. Bhore [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, N 9. – P. 1826–1831.
107. Inpatient management of diabetic foot disorders: a clinical guide / D. K. Wukich, D. G. Armstrong, C. E. Attinger [et al.] // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, N 9. – P. 2862–2871.
108. Instant 99mTc-ciprofloxacin scintigraphy for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot / P. Dutta, A. Bhansali, B.R. Mittal [et al.] // Foot Ankle Int. – 2006. – Vol. 27, N 9. – P. 716–722.
109. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes / B.A. Lipsky, J. Aragón-Sánchez, M. Diggle [et al.] // Diabetes. Metab. Res. Rev. – 2016. – Vol. 32, Suppl 1. – P. 45–74.
110. Jeffcoate, W.J. Osteomyelitis of the foot: non-surgical management, SPECT/CT scanning and minimising the duration of antibiotic use / W.J. Jeffcoate // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60, N 12. – P. 2337–2340.
111. Katon, J. G. Peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity and diabetes status: NHANES 1999-2004 / J. G. Katon, G. E. Reiber, K. M. Nelson // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, N 6. – P. 1604–1606.
112. Katsiki, N. Diabetic foot: lipids, new and old vascular risk markers / N. Katsiki, E. Maltezos, N. Papanas // J. Diab. Comp. – 2014. – Vol. 28, N 6. – P. 913–914.
113. Lankinen, P. PET imaging of osteomyelitis / P. Lankinen. – Finland, 2013. – 66 p.

114. Lauri, C. Leukocyte imaging of the diabetic foot / C. Lauri, A.W.J.M. Glaudemans, A. Signore // *Curr Pharm Des.* – 2018. – doi: 10.2174/1381612824666180227094116.

115. Ledermann, H.P. MR image analysis of pedal osteomyelitis: distribution, patterns of spread, and frequency of associated ulceration and septic arthritis / H.P. Ledermann, W.B. Morrison, M.E. Schweitzer // *Radiology.* – 2002. – Vol. 223, N 3. – P. 747–755.

116. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade / S. Morbach, H. Furchert, U. Gröblinghoff [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, N 10. – P. 2021–2027.

117. Loredó, R. A. Medical imaging of the diabetic foot / R. A. Loredó, G. García, S. Chaya // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* – 2007. – Vol. 24, N 3. – P. 397–424.

118. Love, C. Imaging of infection and inflammation with ^{99m}Tc-Fanolesomab / C. Love, G.G. Tronco, C.J. Palestro // *Q J Nucl Med Mol Imaging.* – 2006. – Vol. 50, N 2. – P. 113–120.

119. Low, K. T. Magnetic resonance imaging of diabetic foot complications / K. T. Low, W. C. Peh // *Singapore Med. J.* – 2015. – Vol. 56, N 1. – P. 23–34.

120. Mahendra, M. Diagnostic accuracy and surgical utility of MRI in complicated diabetic foot / M. Mahendra, R. Singh // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – Vol. 11, N 7. – P. 101–104.

121. Malhotra, R. Osteomyelitis in the diabetic foot / R. Malhotra, C. S. Chan, A. Nather // *Diabet Foot Ankle.* – 2014. – Vol. 30, N 5. – P 1–5.

122. Markanday, A. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: narrative review and a suggested 2-step score-based diagnostic pathway for clinicians / A. Markanday // *Open Forum Infect Dis.* – 2014. – Vol. 1. N 2 – ofu060.

123. Marre, F. (18)F-FDG PET/CT imaging of critical ischemia in the diabetic foot / F. Marre, L. Sibille, E. Nalda [et al.] // Clin. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 38, N 4. – P. 269–271.
124. McCarthy, E. MR Imaging of the Diabetic Foot / E. McCarthy, W. B. Morrison, A. C. Zoga // Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am. – 2017. – Vol. 25, N 1. – P. 183–194.
125. Mechanism of accumulation of ^{99m}Tc-Sulesomab in inflammation / S. J. Skehan, J. F. White, J. W. Evans [et al.] // J. Nucl. Med. – 2003. – Vol. 44, N. 1 – P. 11–18.
126. New peptide based freeze-dried kit [^{99m}Tc-HYNIC]-UBI 29-41 as a human specific infection imaging agent / M. Gandomkar, R. Najafi, M. Mazidi [et al.] // Iran. J. Nucl. – 2013. – Vol. 16, N. 1. – P. 25–30.
127. Novel semiquantitative bone marrow oedema score and fracture score for the magnetic resonance imaging assessment of the active Charcot foot in diabetes / L. Meacock, N. L. Petrova, A. Donaldson [et al.] // J Diab Research. – 2017. Article ID 8504137, 7 pp.
128. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: The KORA F4 study / B. W. Bongaerts, W. Rathmann, M. Heier // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, N 5. – P. 1141–1146.
129. OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Studies. Core set of MRI acquisitions, joint pathology definitions, and the OMERACT RA-MRI scoring system / M. Ostergaard, C. Peterfy, P. Conaghan [et al.] // J Rheumatol. – 2003. – Vol. 30, N 6. – P. 1385–1386.
130. Osteomyelitis of the lower extremity: pathophysiology, imaging, and classification, with an emphasis on diabetic foot infection / J. C. Mandell, B. Khurana, J. T. Smith [et al.] // Emerg Radiol. – 2018. – Vol. 25. – P. 175–188.
131. Palestro, C. J. Nuclear medicine and diabetic foot infections / C. J. Palestro, C. Love // Semin. Nucl. Med. – 2009. – Vol. 39, N 1. – P. 52–65.

132. Palestro, C. J. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection / C. J. Palestro, C. Love // Brazil. Arch. Biol. Tech. – 2007. – Vol. 50. – P.15–27.

133. Palestro, C.J. 18F-FDG and diabetic foot infections: the verdict is... / C. J. Palestro // J Nucl Med. – 2011. – Vol. 52, N. 7. – P. 1009–1011.

134. Papanas, N. (18)F-FDG PET and PET/CT for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis / N. Papanas, A. Zissimopoulos, E. Maltezos // Hippokratia. – 2013. – Vol. 17, N 1. – P. 4–6.

135. Papanas, N. Etiology, pathophysiology and classifications of the diabetic Charcot foot / N. Papanas, E. Maltezos // Diabet Foot Ankle. – 2013. – N 4. – P. 1–5.

136. Papanas, N. The role of nuclear medicine in the diagnosis of common and specific diabetic infections / N. Papanas, A. Zissimopoulos, E. Maltezos // Hell. J. Nucl. Med. – 2010. – Vol. 13, N 2. – P. 150–157.

137. Pendsey, S. P. Understanding diabetic foot / S. P. Pendsey // Int. J. Diabetes Dev. Ctries. – 2010. – Vol. 30, N 2. – P. 75–79.

138. Peters, E. J. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot / E. J. Peters, B. A. Lipsky // Med. Clin. North. Am. – 2013. – Vol. 97, N 5. – P. 911–946.

139. Poll, L. W. Routine MRI findings of the asymptomatic foot in diabetic patients with unilateral Charcot foot / L. W. Poll, E. A. Chantelau // Diabetol. Metab. Syndr. – 2010. – N 2. – P. 1–5.

140. Prevention of diabetic foot complications / A. Nather, Sh. Cao, J. Li W. Chen, A. Y. Low // Singapore Med J. – 2018. – Vol. 59, N 6. – P. 291–294.

141. Quantitative studies of the evolution of diabetic foot lesions under EGF treatment by magnetic resonance imaging / C. Cabal-Mirabal, E. González Dalmau, J. Berlanga Acosta [et al.] // Journal of Radiology Research and Practice. – 2014. – Vol. 2014. – P. 2–9.

142. Radiochemical and biological characteristics of ^{99m}Tc -UBI 29-41 for imaging of bacterial infections / M.M. Welling, S. Mongera, A. Lupetti [et al.] // Nucl Med Biol. – 2002. – Vol. 29, N 4. – P. 413–422.

143. Rapid diagnosis of pedal osteomyelitis in diabetics with a technetium- 99m -labeled monoclonal antigranulocyte antibody / C.J. Palestro, R. Caprioli, C. Love [et al.] // J Foot Ankle Surg. – 2003. – Vol. 42, N 1. – P. 2–8.

144. Reiser, M. F. Magnetic resonance tomography / M. F. Reiser, W. Semmler, H. Hricak. – Berlin : Springer, 2008. – 1511 p.

145. Reliability and validity of the perfusion, extent, depth, infection and sensation (PEDIS) classification system and score in patients with diabetic foot ulcer / F. Chuan, K. Tang, P. Jiang [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 4. – P. 1–9.

146. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study / T. G. Pemayun, R. M. Naibaho, D. Novitasari [et al.] // Diabet Foot Ankle. – 2015. – N 6. – P. 1–12.

147. Role of magnetic resonance imaging in the evaluation of diabetic foot with suspected osteomyelitis / U. Rozzanigo, A. Tagliani, E. Vittorini [et al.] // Radiol Med. – 2009. – Vol. 114, N. 1. – P. 121–132.

148. Sanverdi, S. E. Current challenges in imaging of the diabetic foot / S. E. Sanverdi, F. B. Ergen, A. Oznur. // Diabet Foot Ankle. – 2012. – N 3. – P. 1–15.

149. Schaper, N. C. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies / N. C. Schaper // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2012. – N 20. – P. 90–95.

150. Schaper, N. C. Reducing lower leg amputations in diabetes: a challenge for patients, healthcare providers and the healthcare system / N. C. Schaper, J. Apelqvist, K. Bakker // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55, N 7. – P. 1869–1872.

151. Single photon emission computed tomography/ computed tomography SPECT/CT of the skull in necrotizing otitis externa: comparison with planar bone

scintigraphy, SPECT and CT / I. Yeddes, A. Bahloul, I. Meddeb [et al.] // J. Otolaryn. – ENT Resear. – 2017. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 1–7.

152. Sinwar, P. D. The diabetic foot management – recent advance / P. D. Sinwar // Int. J. Surg. – 2015. – N 15. – P. 27–30.

153. SPECT/CT / K.B. Andreas, N. Stephan, Z. Sibylle [et al.] // J Nucl Med. – 2008. – Vol. 49. – P. 1305–1319.

154. SPECT/CT using ^{67}Ga and ^{111}In -labeled leukocyte scintigraphy for diagnosis of infection / R. Bar-Shalom, N. Yefremov, L. Guralnik [et al.] // J. Nucl. Med. – 2006. – Vol. 47, N. 4. – P. 587–594.

155. Tan, P.L. MRI of the diabetic foot: differentiation of infection from neuropathic change / P.L. Tan, J. Teh // Br. J. Radiol. – 2007. – Vol. 80, N. 959. – P. 939–948.

156. Tan, T.H. False negative $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ -hydroxymethane diphosphonate three-phase bone scintigraphy and $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ -besilesomab scan in detecting tibia osteomyelitis concomitant with necrotizing fasciitis / T.H. Tan, B.N. Lee // World J Nucl Med. – 2014. – Vol. 13, N 3. – P. 190–192.

157. The appropriate management algorithm for diabetic foot A single-center retrospective study over 12 years / J. W. Chang, W. Heo, M. S. S. Choi, J. H. Lee // Medicine. – 2018. – Vol. 97. – P. 2.

158. The clinical value of diffusion weighted magnetic resonance imaging in diabetic foot infection / M.A. Eren, E. Karakas, A.N. Torun, T. Sabuncu // J Am Podiatr Med Assoc. – 2018. – doi: 10.7547/17-066.

159. The diabetic foot / I. Migdalis, L. Czupryniak, N. Lalic [et al.] // J Diabetes Res. – 2018. – Vol. 35, N 3. – P. 58–67.

160. The diabetic foot: initial experience with ^{18}F -FDG PET/CT / Z. Keidar, D. Militianu, E. Melamed [et al.] // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 46, N 3. – P. 444–449.

161. The role of serum procalcitonin, interleukin-6, and fibrinogen levels in differential diagnosis of diabetic foot ulcer infection / P. Korkmaz, H. Koçak, K. Onbaşı [et al.] // J Diabetes Res. – 2018. – doi: 10.1155/2018/7104352.

162. The system of care for the diabetic foot: objectives, outcomes, and opportunities / N. R. Barshes, M. Sigireddi, J. S. Wrobel [et al.] // Diabet. Foot Ankle. – 2013. – Vol. 10, N 4. – P. 1–12.

163. The value of quantitative uptake of ^{99m}Tc -MDP and ^{99m}Tc -HMPAO white blood cells in detecting osteomyelitis in violated peripheral bones / N. S. Ballani, F. A. Al-Huda, H. A. Khan [et al.] // J. Nucl. Med. Technol. – 2007. – Vol. 35. – P. 91–95.

164. Three different procedures in labeling of Ubiquicidin with technetium ^{99m}Tc : a comparative study / M. Gandomkar, R. Najafi, M. Mazidi [et al.] // Iran. J. Radiat. Res. – 2009. – Vol. 7, N 2. P. 97–104.

165. Three-phase bone scintigraphy for diagnosis of Charcot neuropathic osteoarthropathy in the diabetic foot - does quantitative data improve diagnostic value? / M. Fosbol, S. Reving, E.H. Petersen [et al.] // Clin Physiol Funct Imaging. – 2017. – Vol. 37, N 1. – P. 30–36.

166. Unsuspected osteomyelitis is frequent in persistent diabetic foot ulcer and better diagnosed by MRI than by ^{18}F -FDG PET or ^{99m}Tc -MOAB / B. Schwegler, K.D. Stumpe, D. Weishaupt [et al.] // J Intern Med. – 2008. – Vol. 263, N 1. – P. 99–106.

167. Usefulness of ^{99m}Tc -ciprofloxacin (infecton) scan in diagnosis of chronic orthopedic infections: comparative study with ^{99m}Tc -HMPAO leukocyte scintigraphy / K. Sonmezoglu, M. Sonmezoglu, M. Halac [et al.] // Radiol Med. – 2001. – Vol. 42, N. 4. – P. 567–574.

168. Utility of PET/CT with fluorine-18-fluorodeoxyglucose-labeled autologous leukocytes for diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients with Charcot's

neuroarthropathy / A. Rastogi, A. Bhattacharya, M. Prakash [et al.] // Nucl Med Commun. – 2016. – Vol. 37, N 12. – P. 1253–1259.

169. Validity of the neurological examination in diagnosing diabetic peripheral neuropathy / I. Holiner, V. Haslinger, J. Lutschg [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2013. – Vol. 49, N 3. – P. 171–177.

170. Veves, A. The diabetic foot: medical and surgical management / A. Veves, J.M. Giurini, F.W. LoGerfo // Humana Press, Totowa, NJ. – 2013. – P. 554.

171. Yansouni, C.P. Limitations of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers / C.P. Yansouni, A. Mak, M.D. Libman // *Clin Infect Dis.* – 2009. – Vol. 48, N. 1. – P. 135.