

## Возможности ядерной медицины в выявлении остеомиелита у пациентов с синдромом диабетической стопы

Проф. В.Д. ЗАВАДОВСКАЯ, к.м.н. М.А. ЗОРКАЛЬЦЕВ\*, д.м.н. О.Ю. КИЛИНА, к.м.н. Т.В. САПРИНА, К.М. ПОПОВ, проф. И.Н. ВОРОЖЦОВА, д.м.н. А.П. КУРАЖОВ, М.А. ЗАМЫШЕВСКАЯ, В.Д. УДОДОВ

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

**Изучена информативность трехфазной сцинтиграфии и сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в выявлении гнойного воспалительного процесса у пациентов с нейропатической, ишемической и смешанной формами синдрома диабетической стопы.**

*Ключевые слова:* диабетическая стопа, воспаление, сцинтиграфия.

### The potential of nuclear medicine for the detection of osteomyelitis in the patients presenting with diabetic foot syndrome

V.D. ZAVADOVSKAYA, M.A. ZORKALTSEV, O.YU. KILINA, T.V. SAPRINA, K.M. POPOV, I.N. VOROZHTSOVA, A.P. KURAZHOV, M.A. ZAMYSHEVSKAYA, V.D. UDODOV

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

**The present study was designed to estimate the informative value of three-phase scintigraphy and scintigraphy with labeled lymphocytes for the detection of the pyoinflammatory process in the patients presenting with the neuropathic, ischemic, and mixed forms of diabetic foot syndrome.**

*Key words:* diabetic foot, inflammation, scintigraphy.

Сахарный диабет (СД) относится к наиболее распространенным заболеваниям, занимающим по тяжести осложнений и летальным исходам лидирующие позиции (наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и онкологическими заболеваниями) [1].

Одним из распространенных осложнений СД является поражение скелета: наибольшую клиническую значимость представляет поражение нижних конечностей — синдром диабетической стопы (СДС) [2].

СДС — патологическое состояние стопы при СД, характеризующееся поражением кожи и мягких тканей, костей и суставов и проявляющееся в виде трофических язв, кожно-суставных изменений и гнойно-некротических процессов [3].

Диабетическая стопа, осложненная остеомиелитом, в 30—50% случаев приводит к ампутации конечностей. Показатель смертности в течение 1 года после ампутации составляет 11—41%, в течение 5 лет — 39—68%. Продолжительность лечения составляет от 4 нед до 2—3 мес и часто растягивается на годы. В связи с этим становится очевидной не только медицинская, но и социальная значимость проблемы СДС [2].

Условием адекватной терапии, уменьшающей число ампутаций конечностей, является своевре-

менная диагностика остеомиелита, развившегося на фоне диабетической стопы. Однако сложность выявления остеомиелита у данной категории больных общеизвестна. Отличить деструктивно-литические процессы, обусловленные нейротрофическими изменениями, от гнойного расплавления кости очень трудно. Таким образом, выявление очага инфекции является ключевым моментом диагностического исследования у данного контингента больных.

Для диагностики остеомиелита применяют микробиологическое исследование мазков с поверхности язвы и чрескожную пункционную биопсию костной ткани, но основными являются методы лучевой диагностики [4].

Рентгенография остается основополагающим, хотя и низкоспецифичным методом обследования пациентов с СДС. Этот метод позволяет получить важные анатомические сведения, что является полезным для интерпретации результатов многих других исследований [5].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) активно используется в клинической практике и в отдельных публикациях расценивается как «золотой стандарт» диагностики [6]. В то же время по мере накопления фактического материала появились пуб-

ликации, в которых отмечается ограниченная возможность МРТ в диагностике остеомиелита. Так, МРТ иногда дает ложноположительные (ЛП) результаты, обусловленные сложностью дифференциальной диагностики отека костного мозга и собственной воспалительной инфильтрации [7]. Широко обсуждаются и ЛП результаты МРТ при нейропатических изменениях стоп [8]. Радионуклидные методы исследования также широко используются в диагностике воспаления, в том числе и у пациентов с СДС. Трехфазная сцинтиграфия позволяет оценить состояние магистрального кровотока, мягких тканей и костей. Тем не менее существуют противоречивые мнения об эффективности остео-сцинтиграфии в диагностике остеомиелита — именно у больных с СД [9, 10]. Среди специфических сцинтиграфических методов «золотым стандартом» в диагностике воспаления является сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами, однако публикации об использовании этого метода применительно к диагностике остеомиелита у больных с СДС немногочисленны, а в отечественной литературе практически отсутствуют.

Цель настоящего исследования — установление информативности трехфазной сцинтиграфии и сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в выявлении гнойно-воспалительного процесса у пациентов с нейропатической, ишемической и смешанной формами диабетической стопы.

## Материал и методы

Исследование выполнено у 76 пациентов (35 мужчин, 41 женщина, средний возраст  $59,4 \pm 7,1$  года), страдающих СД 1-го и 2-го типа, при подозрении на остеомиелит, развившийся на фоне СДС. Трехфазная сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирофосфатом («Пирфотех», ООО «Диамед», Россия, 740 МБк) включала радионуклидную ангиографию, мягкотканную фазу (blood-pool) и остео-сцинтиграфию. Сцинтиграфия с лейкоцитами, мечеными  $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО (Ceretek, «Amersham», 370 МБк), состояла из выделения клеток белой крови больного, их инкубации с  $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО *in vitro* в течение 40 мин и последующего реинъектирования готового радиофармпрепарата (РФП) в сосудистое русло. Сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами выполнялась через 1 ч после внутривенного введения РФП.

Исследование включало пациентов с нейропатической ( $n=25$ ), смешанной ( $n=38$ ) и ишемической ( $n=13$ ) формами СДС.

Диагностика нейропатии проводилась путем оценки жалоб по шкалам TSS и NSS (показатели нейропатического симптоматического счета), исследования болевой, тактильной, вибрационной и температурной чувствительности (укол тупой иглой на тыльной поверхности большого пальца стопы,

монофиламент 10 г, градуированный камертон, биотензиометрия), их оценки по шкале NDS (показатели нейропатического дисфункционального счета); оценки сухожильных рефлексов. Оценка кровотока и микроциркуляции проводилась путем пальцевого исследования пульсации периферических артерий, определения лодыжечно-плечевого индекса, ультразвукового ангиосканирования артерий нижних конечностей (УЗАС). Диагностика остеоартропатии проводилась на основе анализа данных рентгенографии стопы в двух проекциях. Нарушения периферического кровотока классифицировались по шкале PEDIS, предложенной Международной группой по изучению диабетической стопы (IWGDF, 2003).

Результаты сцинтиграфического исследования в 39 наблюдениях верифицировали морфологическим исследованием операционного материала.

Клиническая картина состояния стоп была представлена болевым синдромом, который встречался у 100% больных с ишемической формой СДС, в достаточно высоком проценте наблюдений у 84,2% больных смешанной формой СДС и только у 32% пациентов — с нейропатической формой СДС. Снижение чувствительности было выявлено только у пациентов с нейропатической формой в 40% случаев. Отек мягких тканей был с одинаковой частотой (100%) выявлен при смешанной и нейропатической формах СДС и в несколько меньшем проценте наблюдений — у пациентов с ишемической формой СДС (84,6%). Гиперемия как возможное проявление воспалительного процесса чаще встречалась у больных смешанной (89,4%) и нейропатической (88%) формами СДС. Изъязвления также преобладали у больных смешанной и нейропатической формами (100%) СДС по сравнению с ишемической формой (15,4%). Флюктуация и гнойное отделяемое в незначительной степени преобладали у пациентов с нейропатической формой СДС, как и раневая поверхность с оголенной костью. Мумификация отмечалась только у пациентов с ишемической формой (15,2%). Перечисленные изменения протекали на фоне повышения местной температуры, что чаще наблюдалось среди больных нейропатической формой СДС (68%) по сравнению со смешанной формой (60,5%). Снижение местной температуры имело место при ишемической форме СДС в 30,7% наблюдений и в 10,5% — при смешанной. Ослабленная пульсация преобладала среди пациентов с ишемической формой СДС (96%), при смешанной форме это имело место в 39,4% случаев, а при нейропатической — в 8%. Полное отсутствие пульсации артерий стоп отмечалось только у 1 (7,6%) пациента с ишемической формой СДС.

Компенсация углеводного обмена была неудовлетворительной у всех обследованных пациентов ( $\text{HbA}_{1c} > 7,5\%$ ).

## Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования изучали диагностическую эффективность трехфазной сцинтиграфии. Критерием диагностики остеомиелита при использовании трехфазной сцинтиграфии является усиление кровотока на стороне поражения в артериальную фазу исследования и увеличение/соответствие площади накопления РФП в мягких тканях по сравнению с костной [9]. Подобные закономерности были получены у больных банальным остеомиелитом, не ассоциированным с СД. У данной категории больных этот критерий обеспечил высокие диагностические показатели. Специфичность трехфазной сцинтиграфии достигала 80%.

Характерная для внутрикостного воспаления сцинтиграфическая картина установлена нами у 37 (48,7%) пациентов и первоначально расценивалась как остеомиелит. У этих больных имели место клинические проявления воспаления и рентгенографически выявлялись деструктивно-литические изменения в костях стопы.

Сцинтиграфические признаки воспаления чаще выявлялись среди пациентов со смешанной ( $n=22$ ; 57,9%) и нейропатической ( $n=15$ ; 60,0%) формами. Однако последующее морфологическое исследование послеоперационного материала и катamnестические наблюдения подтвердили наличие внутрикостного воспаления только у 18 (23,7%) больных и представляли собой истинно-положительные (ИП) результаты (табл. 1).

Остальные наблюдения локальной гиперфиксации РФП после результатов морфологического исследования представили собой ЛП результаты.

Удельный вес ЛП результатов составил 25,0% ( $n=19$ ). При этом ЛП результаты среди пациентов смешанной формой составили 26,3% ( $n=10$ ), среди пациентов с нейропатической формой — 32,0% ( $n=8$ ). Особенностью ишемической формы ДС было отсутствие ИП результатов, но наличие ЛП — 7,7% ( $n=1$ ), ложноотрицательных (ЛО) — 7,7% ( $n=10$ ) и истинно-отрицательных — 84,6% ( $n=11$ ) результатов. ЛП результаты были обусловлены повышенным кровотоком и метаболизмом, связанным с нарушением нервной и сосудистой трофики (рис. 1 на цв. вклейке).

Таким образом, при сопоставлении данных сцинтиграфии, операционного материала ( $n=39$ ) и наблюдений в катamnезе ( $n=37$ ) была установлена

низкая специфичность (66,7%) трехфазной сцинтиграфии в диагностике остеомиелита у больных СД при чувствительности (94,7%) и точности (73,7%).

На втором этапе оценивали эффективность сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами в выявлении воспалительного процесса у пациентов с СДС.

По данным сцинтиграфического исследования, гиперфиксация РФП выявлена у 35 (46,1%) пациентов. Накопление РФП различной протяженности и интенсивности визуализировалось преимущественно на уровне язвенных дефектов мягких тканей и выявляемых рентгенологически деструктивно-литических повреждений, т.е. у пациентов с высоким риском инфицирования и осложненного течения СДС.

Результаты сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -НМРАО при оценке воспалительного процесса без уточнения локализации его в костях или мягких тканях после сравнения с данными динамического клинического наблюдения были расценены как ИП в 35 наблюдениях и как ИО — в 40 (рис. 2, 3 на цв. вклейке). Также выявлен 1 ЛО результат в случае с ишемической формой СДС.

Таким образом, чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 97,2, 100,0 и 98,7% соответственно, что значительно превысило показатели трехфазной сцинтиграфии.

Основной задачей диагностического исследования пациентов с подозрением на остеомиелит на фоне СДС было выявление внутрикостного воспалительного процесса. Указанная проблема обусловлена сложностью оценки локализации накопления РФП в мелких анатомических структурах стоп, таких как периферические отделы пальцев.

При выборе в качестве диагностического критерия остеомиелита (ОМ) визуального определения максимального накопления РФП в проекции кости было получено 23 ИП (см. рис. 2 на цв. вклейке), 39 ИО, 12 ЛП, 2 ЛО результата и существенно более низкие показатели специфичности — 76,5% и точности — 81,6% при сохраненной высокой чувствительности — 92,0% (табл. 2).

Все ЛП результаты были обусловлены затруднением определения локализации патологического накопления из-за низкой разрешающей способности метода и небольших размеров исследуемого объекта. Так, распространенное и высокоинтенсив-

Таблица 1. Эффективность трехфазной сцинтиграфии в диагностике остеомиелита у больных СДС

Форма	Число пациентов	Число результатов			
		ИП	ИО	ЛП	ЛО
Смешанная	38	11	17	10	0
Нейропатическая	25	7	10	8	0
Ишемическая	13	0	11	1	1
Итого	76	18	38	19	1

Таблица 2. Эффективность сцинтиграфии с <sup>99m</sup>Tc-НМРАО у больных СДС в диагностике внутрикостного воспалительного процесса

Форма	Число больных	Число результатов			
		ИП	ИО	ЛП	ЛО
Смешанная	38	14	18	6	0
Нейропатическая	24	9	10	5	0
Ишемическая	14	0	11	1	2
Итого	76	23	39	12	2

ное с нечеткими контурами накопление РФП при наличии ОМ имело место в 24 (68,6%) из 35 наблюдений с локальной аккумуляцией РФП, тогда как аналогичный характер накопления в 11 (31,4%) из 35 наблюдений был установлен у пациентов только с воспалением в мягких тканях (рис. 4 на цв. вклейке). При этом основное количество ЛП результатов — 11 (91,7%) из 12 — имели место при исследовании больных смешанной и нейропатической формами СДС в случаях локализации воспаления в пределах одного или двух пальцев, поскольку маленький объект исследования не позволял точно локализовать накопление индикатора.

Полученные 2 ЛО результата в случае с ишемической формой СДС, по нашему мнению, можно объяснить низкой аккумуляцией РФП в зоне воспалительного процесса, обусловленной диффузным снижением кровотока.

## Заключение

Проведенное исследование выявило низкую специфичность трехфазной сцинтиграфии в диагностике гнойно-воспалительного процесса у больных СДС. Сцинтиграфия с мечеными <sup>99m</sup>Tc-НМРАО лейкоцитами у пациентов с осложненным течением диабетической стопы является высокоэффективным методом диагностики воспалительного про-

цесса независимо от формы диабетической стопы. В диагностике именно внутрикостного воспаления при сохраненной высокой чувствительности метода определяется снижение его специфичности.

Ложноположительные результаты сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами наблюдаются преимущественно у больных смешанной и нейропатической формами СДС и обуславливаются низкой разрешающей способностью метода.

### Участие авторов:

**Концепция и дизайн исследования** — В.Д. Завадовская, М.А. Зоркальцев, Т.В. Саприна, М.А. Замышевская, В.Д. Удодов

**Сбор и обработка материала** — М.А. Зоркальцев, К.М. Попов, И.Н. Ворожцова, М.А. Замышевская, В.Д. Удодов

**Статистическая обработка данных** — М.А. Зоркальцев, А.П. Куражов, М.А. Замышевская, В.Д. Удодов

**Написание текста** — М.А. Зоркальцев, М.А. Замышевская, В.Д. Удодов

**Редактирование** — В.Д. Завадовская, М.А. Зоркальцев, О.Ю. Килина, Т.В. Саприна, А.П. Куражов, М.А. Замышевская, В.Д. Удодов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Аметов А.С.* Сахарный диабет 2-го типа. Основы патогенеза и терапии. Аким 2003. [*Ametov AS.* Diabetes mellitus type 2. Basis of pathogenesis and therapy. Akim 2003.]
2. *Уоткинс П.Дж.* Сахарный диабет. Пер. с англ. Под ред. М.И. Балаболкина. М: Бином 2006. [*Uotkins PDzh.* Diabetes Mellitus. Transl from Engl. Ed by M.I. Balabolkin. Moscow: Binom 2006.]
3. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А.* Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». М: Медиа Сфера 2008. [*Dedov II, Shestakova MV, Maksimova MA.* Federal'naya tselevaya programma «Sakharnyy diabet». Moscow: Media Sfera 2008.]
4. *Senneville E, Morant H, Descamps D, Dekeyser S, Beltrand E, Singer B, Caillaux M, Boulogne A, Legout L, Lemaire X, Lemaire C, Yazdanpanah Y.* Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot. *Clin Infect Dis* 2009; 48(7): 888—893. doi: 10.1086/597263.
5. *Naraynsingh V, Maharaj R, Dan D, Hariharan S.* Puncture wounds in the diabetic foot: importance of X-ray in diagnosis. *Int J Low Extrem Wounds* 2011; 10(2): 98—100. doi: 10.1177/1534734611411572.
6. *Gil HC, Morrison WB.* MR-imaging of diabetic foot infection. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004; 8(3): 189—198.
7. *Roug IK, Pierre-Jerome C.* MRI spectrum of bone changes in the diabetic foot. *Eur J Radiol* 2012; 81(7): 1625—1629. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.04.048.
8. *Toledano TR, Fatone EA, Weis A, Cotten A, Beltran J.* MRI evaluation of bone marrow changes in the diabetic foot: a practical approach. *Musculoskelet Radiol* 2011; 15(3): 257—268. doi: 10.1055/s-0031-1278425.
9. *El-Maghraby TA, Moustafa HM, Pauwels EK.* Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities. *Q J Nucl Med Mol Imag* 2006; 50(3): 167—192.
10. *Prandini N, Lazzeri E, Rossi B, Erba P, Parisella MG, Signore A.* Nuclear medicine imaging of bone infections. *Nucl Med Commun* 2006; 27(8): 633—644.