



ВЕРТЕБРАЛЬНАЯ ФОРМА НЕБАКТЕРИАЛЬНОГО ОСТЕОМИЕЛИТА: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

О.Л. Копчак^{1, 2}, А.Ю. Мушкин^{3, 4}, М.М. Костик¹, А.С. Малетин³

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

²Кировская областная детская клиническая больница

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Цель исследования. Изучение клинических и лабораторных особенностей поражений позвоночника при небактериальных остеомиелитах (НБО), определение места хирургии в его диагностике и лечении, анализ эффективности разных схем лечения.

Материалы и методы. Ретроспективная двухцентровая когорта из 54 детей с НБО, в том числе 18 — с вертебральной формой заболевания. Класс доказательности — 3.

Результаты. Для вертебральной формы НБО характерна высокая частота мультифокальных костных поражений. Представлены особенности клинических и лучевых проявлений вертебральной формы НБО, ее диагностики, медикаментозного лечения. НБО следует, прежде всего, дифференцировать с инфекционными (туберкулезом) и опухолевыми поражениями скелета. Нестероидные противовоспалительные препараты не эффективны для купирования болевого синдрома при вертебральной форме НБО, предпочтение должно отдаваться бисфосфонатам и ингибиторам ФНО- α . Уточнены показания и объем хирургических методов в диагностике и лечении данной патологии.

Заключение. Ведение пациента с вертебральной формой НБО должно быть междисциплинарным и проводиться с привлечением врачей различных специальностей — педиатров, ревматологов, ортопедов, хирургов, физиотерапевтов и т.д.

Ключевые слова: небактериальный остеомиелит, хронический мультиочаговый рецидивирующий остеомиелит, позвоночник, бисфосфонаты, ингибиторы ФНО- α , лечение.

VERTEBRAL FORM OF NON-BACTERIAL
OSTEOMYELITIS: CLINICAL AND LABORATORY
FEATURES AND TREATMENT CHARACTERISTICS
O.L. Kopchak, A.Yu. Mushkin, M.M. Kostik, A.S. Maletin

Objective. To study clinical and laboratory features of spinal lesions associated with non-bacterial osteomyelitis (NBO), to define the role of surgery in its diagnosis and treatment, and to analyze the efficacy of different treatment regimens.

Material and Methods. Retrospective two-center cohort of 54 children with NBO, including 18 patients with vertebral lesions was studied. The level of evidence is 3.

Results. Vertebral form of the non-bacterial osteomyelitis is characterized by high frequency of multifocal bone lesions. The features of clinical and X-ray manifestations of the vertebral form of NBO, its diagnosis and medical treatment are presented. First of all NBO should be differentiated from infectious (tuberculosis) and neoplastic lesions of the skeleton. Non-steroid anti-inflammatory drugs are not effective for the relief of pain in the NBO vertebral form, preference should be given to bisphosphonates and TNF- α inhibitors. Indications and volume of surgical techniques for diagnosis and treatment of this pathology are specified.

Conclusion. Management of patients with the vertebral form of NBO should be interdisciplinary and carried out with the assistance of doctors of various specialties — pediatricians, rheumatologists, orthopedists, surgeons, phthisiatrician, etc.

Key Words: non-bacterial osteomyelitis, chronic recurrent multifocal osteomyelitis, spine, treatment, bisphosphonates, TNF- α inhibitors, treatment.

Для цитирования: Копчак О.Л., Мушкин А.Ю., Костик М.М., Малетин А.С. Вертебральная форма небактериального остеомиелита: клиничко-лабораторная характеристика и особенности лечения // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 3. С. 90–101.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2016.3.90-101>.

Please cite this paper as: Kopchak OL, Mushkin AY, Kostik MM, Maletin AS. Vertebral form of non-bacterial osteomyelitis: clinical and laboratory features and treatment characteristics. Hir. Pozvonoc. 2016;13(3):90–101. In Russian.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14531/ss2016.3.90-101>.

Небактериальный остеомиелит (НБО) – редкое неинфекционное аутовоспалительное заболевание скелета, встречающееся преимущественно у детей и подростков, характеризующееся непредсказуемым естественным течением, связанным как с многократными рецидивами, так и с возможностью спонтанной ремиссии [10]. Патогенез НБО относительно изучен, в его основе лежит дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами – снижение продукции моноцитами интерлейкина-10 (IL-10) и повышение ингибитора фактора некроза опухолей- α (И-ФНО- α) [12, 13].

В отечественной медицинской литературе ортопедические аспекты НБО были в достаточной степени систематизированы в работах А.П. Бережного и А.А. Очуренко [2, 5] и в единичных клинических наблюдениях [1]. Эти исследования базировались на соответствующих времени данных и не фокусировались на вертебральных поражениях. В обзорной статье, ориентированной, прежде всего, на педиатров и ревматологов [3], мы попытались представить совместный взгляд хирургов и терапевтов на эту проблему. Однако специалисты по патологии позвоночника так и остаются за рамками таких дискуссий, несмотря на то что вовлечение в патологический процесс позвонков представляет собой одну из достаточно частых локализаций заболевания,

наличие которой существенно влияет на его трактовку, выбор методов диагностики, тактику терапевтических и хирургических решений и прогноз исходов [9, 11].

Крайне ограниченное число зарубежных работ при полном отсутствии отечественных публикаций, посвященных поражениям позвоночника при НБО, позволяют нам представить собственный опыт совместной работы детских ревматологов и хирургов-вертебрологов, сопоставив его с данными литературы.

Цель исследования – изучение клинических и лабораторных особенностей поражений позвоночника при небактериальных остеомиелитах, определение места хирургии в его диагностике и лечении, анализ эффективности разных схем лечения.

Материал и методы

Ретроспективное обсервационное двухцентровое исследование проведено на базе педиатрического отделения клинической больницы СПбГПМУ, специализирующегося на диагностике и лечении ревматоидных и системных неопухолевых заболеваний у детей, и клиники детской хирургии и ортопедии СПбНИИФ, специализирующейся на хирургическом лечении детей с деструктивными поражениями скелета. Первичная когорта больных НБО сформирована из общих баз данных

в соответствии со следующими критериями включения:

- возраст – до 18 лет;
- первичная госпитализация пациента в любую из указанных клиник в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2015 г.;
- выявление костной патологии, соответствующей критериям, используемым для диагнозов «небактериальный остеомиелит» или «хронический мультифокальный рецидивирующий остеомиелит» [15] (табл. 1).

Согласно классическим критериям Jansson et al. [15], для постановки диагноза НБО достаточно двух больших критериев или одного большого в сочетании с тремя малыми. В рамках исследования мы сочли обязательным для включения в когорту пациентов с двумя (первым и четвертым) большими критериями Jansson и, как минимум, одним малым критерием. При наличии множественных костных очагов поражения облигатным считали исследование материала из очага с наиболее манифестной клиникой. Согласно четвертому критерию Jansson, бактериологическое исследование материала было обязательным.

Пациенты автоматически исключались из базы НБО при выявлении следующих признаков:

- 1) положительных результатов посевов на специфическую или неспецифическую флору;
- 2) положительных результатов любого современного бактериологи-

Таблица 1

Диагностические критерии небактериального остеомиелита [15]

Большие критерии	Малые критерии
1. Выявляемые при рентгенологических или КТ-исследованиях локальные изменения костной ткани – разрежение, деструкция, остеолитизис или остеосклероз, периостит. 2. Мультифокальные поражения скелета. 3. Папулопальмарный пустулез или псориаз. 4. Отрицательный результат посевов крови и содержимого, полученного при биопсии кости.	1. Общее самочувствие страдает незначительно. 2. Нормальные показатели крови или незначительные изменения СРБ и СОЭ. 3. Длительность заболевания более 6 мес. 4. Гиперостоз. 5. Ассоциированные аутоиммунные заболевания, кроме папулопальмарного пустулеза или псориаза. 6. Отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям, аутовоспалительным заболеваниям или хроническому небактериальному остеомиелиту.

ческого исследования – ПЦР, молекулярно-генетического и т.д. на любую флору;

3) обнаружении в биоптате картины казеозно-некротического воспаления (типичен для туберкулезной инфекции как наиболее частого варианта специфического гранулематозного остеомиелита) или морфологических изменений, подозрительных в отношении опухолевых заболеваний.

Наличие деструктивного процесса в костях подтверждали лучевыми методами (рентгенографией, КТ и/или МРТ); пациентам старше 5 лет проводили радиоизотопное сканирование скелета с Tc99.

Всем пациентам до начала лечения проведены клинические и лабораторные исследования, включающие оценку уровня гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка. Материал для бактериологического и гистологического исследования получали либо в результате закрытой костной биопсии, либо в ходе операции.

На втором этапе из общей когорты больных НБО, составившей 52 ребенка с возрастом дебюта заболевания

от 8 мес. до 15 лет, отобраны 18 пациентов с поражением позвоночника. Таким образом, сформировалась группа больных с так называемой вертебральной формой НБО, а 34 пациента, не имевших поражений позвоночника, составили соответственно периферическую форму НБО.

Общая схема исследования представлена на рис. 1.

Субъективно состояние больных, в том числе активность процесса и выраженность болевого синдрома, оценивали по восходящей 100-балльной ВАШ, где 0 – полное отсутствие признака, 100 – его максимальная выраженность. У всех пациентов изучены семейная предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям, сопутствующие ревматические заболевания, особенности клинического течения.

В соответствии с современными данными у больных с установленным диагнозом НБО проводили так называемую ступенчатую терапию, учитывающую распространенность и тяжесть заболевания [10]. Все лекарственные препараты были сгруппированы в 5 классов (ступеней): 1) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) использова-

лись в качестве первой линии терапии у пациентов с периферической формой; 2) метотрексат и 3) сульфасалазин чаще применяли у пациентов с сопутствующим коморбидным иммунопатологическим заболеванием; 4) бисфосфонаты применяли преимущественно при вертебральной форме, а также при периферической в случае отсутствия эффекта предыдущей терапии; 5) генно-инженерные препараты, а именно ингибиторы ФНО- α (ИФНО- α).

В случае комбинированной терапии при анализе эффективности лечения пациента использованный препарат относили к наиболее высокому классу (ступени).

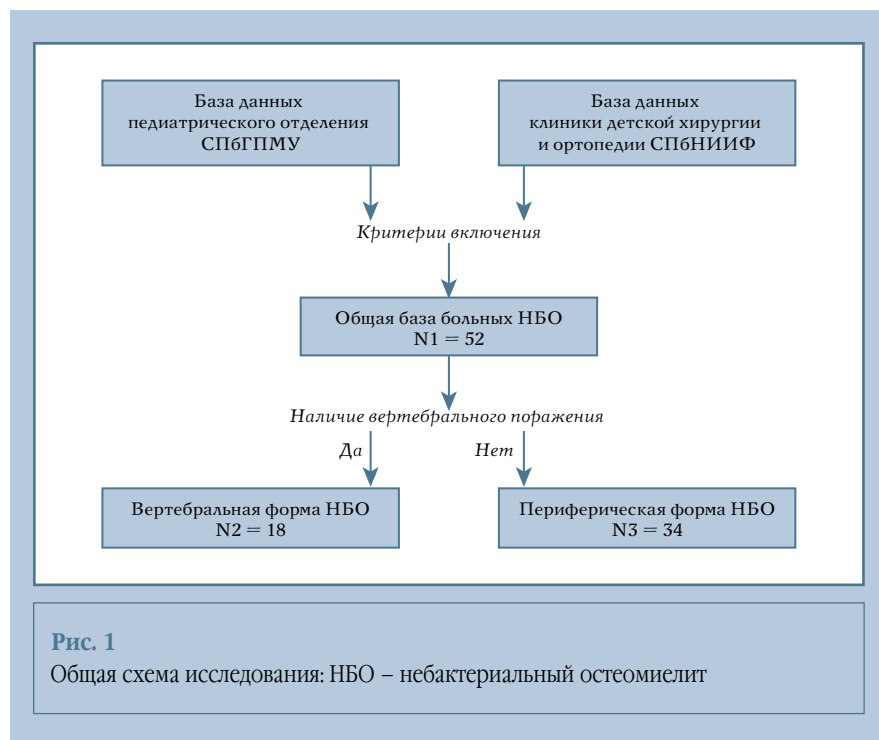
Для анализа эффективности лечения применяли критерии ВАШ и объективные критерии – отсутствие рецидивов заболевания и снижение его лабораторной активности по показателям СРБ и СОЭ.

Для статистического анализа использовали пакет программ «Statistica 6.0 Biostat», «Microsoft Excel» с применением для анализа количественных переменных – методов описательной статистики (медиана Ме и интерквартильный размах 25–75 %), для сравнения двух групп категориальных переменных – тесты χ^2 и точный критерий Фишера, для сравнения количественных переменных – тест Манна – Уитни.

Результаты

При сравнении групп пациентов с вертебральной и периферической формами НБО не выявлено достоверных различий по признакам половой принадлежности, отягощенности семейного анамнеза и коморбидного фона пациента ревматическим и/или иммунопатологическим заболеванием. Вертебральные поражения лишь у 2 (11,1 %) пациентов протекали в виде монофокальной формы, у 16 (88,9 %) имелся типичный мультифокальный процесс с поражением осевого и периферического скелета.

В табл. 2 представлены данные о пациентах с вертебральной фор-



мой НБО. Очевиден, во-первых, преимущественно многоуровневый характер поражения позвоночника, во-вторых – значительное преобладание частоты поражения грудных

позвонков над шейными, особенно поясничными.

Подробный анализ особенностей экстравертебральных поражений скелета не является предметом исследования в рамках данной статьи

и отражен в других публикациях [3, 4]. Статистически доказано (табл. 3) в среднем вдвое большее число патологических костных очагов при вертебральной форме НБО в сравнении с периферической, а также достовер-

Таблица 2

Характеристика детей с вертебральной формой небаκτηриального остеомиелита с учетом проведенной терапии

Пациенты	Пол	Возраст дебюта, лет	Уровень поражения		Сопутствующее ревматическое заболевание (иммунопатологическое заболевание)	Лечение
			позвонки	экстравертебральные		
1-й	Ж	5	Th ₁	—	Артрит, ассоциированный с болезнью Крона	Месалазин, памидроновая кислота, инфликсимаб
2-й	Ж	4	C ₆ , Th ₁ –Th ₄	Ключица, грудина, ребро	—	Памидроновая кислота, НПВП
3-й	Ж	15	C ₃ –C ₅ , Th ₁	—	Энтезитассоциированный артрит	НПВП, памидроновая кислота, сульфасалазин, оперативное лечение
4-й	Ж	5	Th ₄ , Th ₁₀	Грудина, кости таза	Ювенильный идиопатический артрит	НПВП, метотрексат, памидроновая кислота
5-й	Ж	7	C ₂ –C ₆	Ключица, кости таза	Ювенильный идиопатический артрит	НПВП
6-й	М	6	C ₁ , Th ₁ –Th ₁₂ , L ₁ –L ₅	—	Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит	Памидроновая кислота, НПВП
7-й	Ж	10	L ₄ –L ₅	Кости стопы, большеберцовая кость, ребро	Ювенильный идиопатический артрит	Памидроновая кислота, НПВП
8-й	М	11	C ₁ –C ₅ , Th ₇ , Th ₁₁	—	—	Памидроновая кислота, НПВП
9-й	Ж	1	S ₁	—	Ювенильный идиопатический артрит, увеит	НПВП, метотрексат, ингибиторы ФНО-α
10-й	Ж	7	Th ₆ , Th ₁₂	—	—	—
11-й	Ж	7	Th ₁₂	Большеберцовая кость	—	—
12-й	М	9	Th ₇	Малоберцовая кость	Ювенильный идиопатический артрит	—
13-й	М	13	S ₁	Бедро	Ювенильный идиопатический артрит	НПВП, глюкокортикостероиды, сульфасалазин
14-й	М	12	C ₃ –C ₄ , C ₆ –C ₇	Кости таза	—	НПВП, памидроновая кислота, глюкокортикостероиды
15-й	М	8	Th ₈	Бедро, большеберцовая кость	—	Оперативное лечение
16-й	Ж	8	Th ₆	Лучевая кость	—	НПВП, глюкокортикостероиды, оперативное лечение
17-й	Ж	2	L ₃	Кости стопы	—	НПВП, оперативное лечение
18-й	М	1	Th ₁ , Th ₂ , Th ₇ –Th ₉	Бедро	—	НПВП, оперативное лечение

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов с вертебральной и периферической формами небактериального остеомиелита (НБО)

Показатель	Вертебральная форма (n = 18)	Периферическая форма (n = 34)	p
Пол, девочки, n (%)	7 (38,9)	18 (52,9)	0,33
Возраст дебюта, лет	8,2 (5,9; 10,9)	8,7 (4,3; 11,2)	0,86
Отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям, n (%)	2 (11,1)	2 (5,9)	0,6*
Сопутствующее ревматическое заболевание, n (%)	11 (61,1)	24 (70,6)	0,49
Моноочаговые формы, n (%)	2 (11,1)	8 (23,5)	0,46*
Поражение скелета, n (%):			
– бедренная кость	7 (38,9)	11 (32,4)	0,64
– большеберцовая кость	6 (33,3)	17 (50,0)	0,25
– малоберцовая кость	2 (11,1)	7 (20,6)	0,47*
– кости стопы	3 (16,7)	19 (55,9)	0,006
– кости таза	7 (38,9)	5 (14,7)	0,08*
– ключица	3 (16,7)	3 (8,8)	0,4
– грудина	4 (22,2)	1 (2,9)	0,04*
– плечевая кость	1 (5,6)	3 (16,7)	1,0*
– ребра	3 (16,7)	1 (2,9)	0,11
– лучевая кость	1 (5,6)	2 (5,9)	1,0*
– локтевая кость	0 (0,0)	2 (5,9)	0,54*
– кисть	0 (0,0)	0 (0,0)	–
– верхняя челюсть	0 (0,0)	1 (2,9)	1,0*
– лопатка	1 (5,6)	0 (0,0)	0,35*
Фебрильная лихорадка в дебюте болезни, n (%)	7 (38,9)	13 (38,2)	0,96
Среднее число очагов у пациента	6,0 (2,0; 9,0)	3,0 (1,0; 4,0)	0,01
Гемоглобин, г/л	111 (100; 126)	121 (110; 129)	0,19
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,3 (6,7; 9,2)	7,8 (6,6; 9,0)	0,66
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	284 (262; 386)	336,5 (271; 426)	0,34
СОЭ	30,0 (13,5; 43,0)	24,0 (11,0; 40,0)	0,81
СРБ, мг/л	27,9 (4,3; 34,0)	7,6 (3,6; 33,2)	0,43
Клиническая оценка активности НБО по ВАШ, мм:			
– общая оценка пациентом/родителем	45 (38; 65)	52 (35; 67)	0,92
– оценка боли пациентом/родителем	44 (34; 78)	45 (27; 75)	0,68
– врачебная оценка пациентом/родителем	45 (37; 85)	57 (34; 70)	0,61
Диагностическая пауза, мес.	8,1 (3,3; 12,0)	6,1 (1,7; 18,6)	0,7

*точный критерий Фишера.

но более частое вовлечение в процесс других костей, условно относящихся к центральному или осевому скелету: костей таза ($p = 0,08$), грудины ($p = 0,04$), при более редком поражении – костей стопы ($p = 0,006$).

Не выявлено значительных различий в группах по уровню гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, частоте фебрильной температуры в дебюте заболевания. При более высоких цифрах СРБ у пациентов с вертебральной формой НБО достоверность различий не доказана.

Эффективность лечения. В качестве терапии первой линии НПВП получили 18 (34,6 %) из 52 пациентов в том числе 4 – с вертебральной и 14 – с периферической формой. В общей когорте больных НБО ремиссия достигнута у 52,6 % пациентов, получающих НПВП. При достоверном снижении показателей, отражающих эффективность лечения при периферической форме НБО, в отношении вертебральной формы таких результатов не получено (рис. 2). Характерно, что врач, больной и родители детей

оценили эффективность НПВП практически одинаково.

У детей, получавших бисфосфонаты (препараты памидроновой кислоты), отмечено значительное снижение интенсивности боли по ВАШ как при вертебральной ($p < 0,01$), так и при периферической ($p < 0,005$) формах заболевания (рис. 3). Следует отметить, что памидроновая кислота назначалась пациентам с выраженным болевым синдромом, у которых медиана ВАШ, по оценке родителей и врачей, исходно превысила 70 баллов.

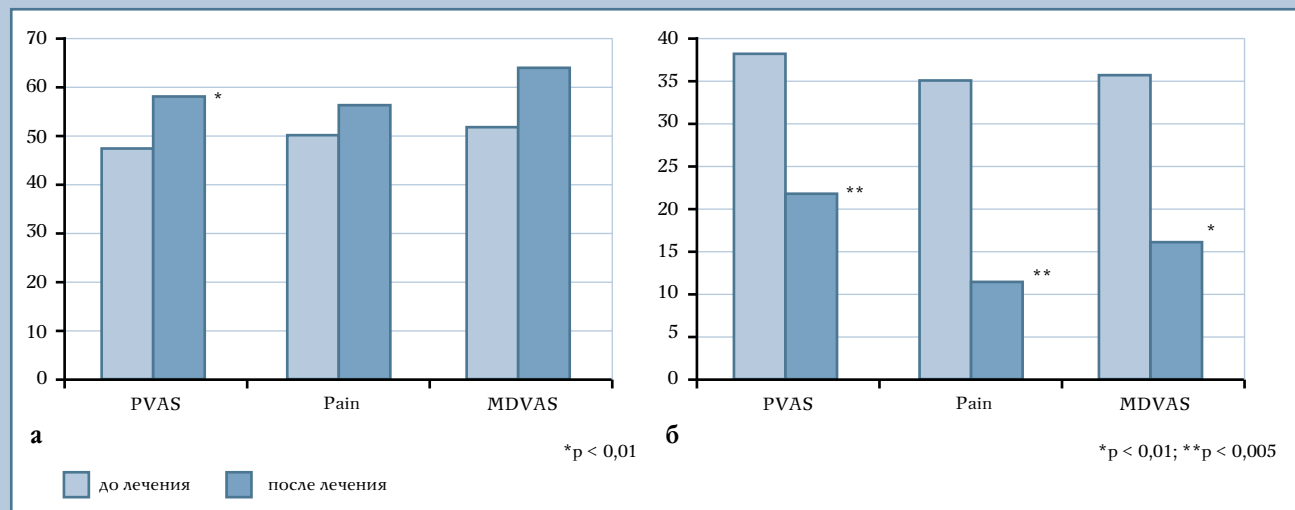


Рис. 2

Оценка эффективности применения НПВП при лечении больных с вертебральной (а) и периферической (б) формами небаκτηриального остеомиелита: PVAS – оценка самочувствия по ВАШ, сделанная родителями пациента; pain – выраженность болевого синдрома; MDVAS – оценка самочувствия по ВАШ, сделанная лечащим врачом

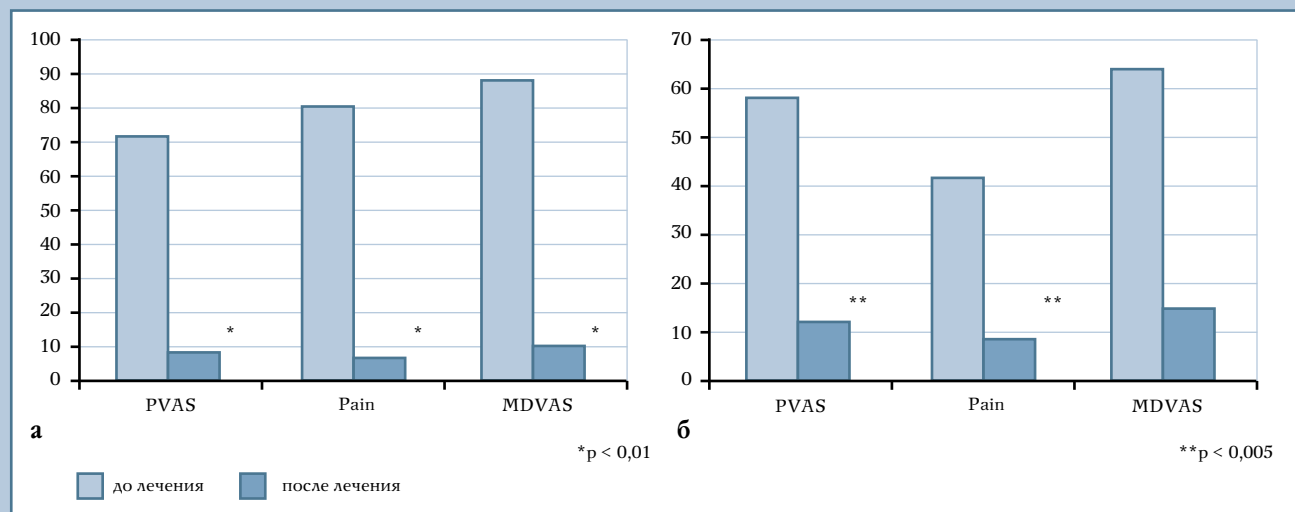


Рис. 3

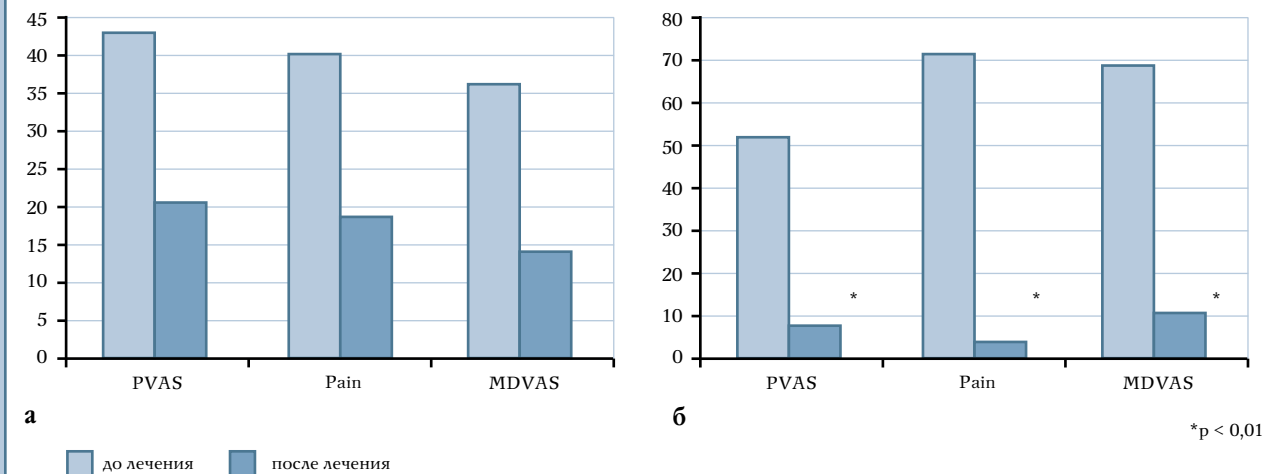
Оценка эффективности лечения памидроновой кислотой при вертебральной (а) и невертебральной (б) формах небаκτηриального остеомиелита: PVAS – оценка самочувствия по ВАШ, сделанная родителями пациента; pain – выраженность болевого синдрома; MDVAS – оценка самочувствия по ВАШ, сделанная лечащим врачом

Терапию препаратами группы ингибиторов ФНО-α (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб) получили 9 (17,3 %) пациентов, из них 3 – с вертебральной формой и 6 – с периферической НБО. Терапия ингибиторами ФНО-α была эффективна в обеих

группах, но статистически доказана его достоверность только при периферической форме, что, скорее всего, обусловлено малочисленностью групп.

В общей когорте больных НБО, получающих памидроновую кислоту, ремиссия достигнута у 88,8 % паци-

ентов, на фоне ингибиторов ФНО-α – у 73,3 %. Как отмечено выше, назначение метатрексата и сульфасалазина определялось наличием сопутствующих ревматоидных заболеваний и оказалось эффективным у 44,4 и 57,1 %

**Рис. 4**

Оценка эффективности лечения ингибиторами ФНО- α при вертебральной (а) и невертебральной (б) формах небактериального остеомиелита: PVAS – оценка самочувствия по ВАШ, сделанная родителями пациента; pain – выраженность болевого синдрома; MDVAS – оценка самочувствия по ВАШ, сделанная лечащим врачом

пациентов, получавших метатрексат и сульфасалазин соответственно.

Антибактериальная терапия, как правило, назначавшаяся на этапах диагностики заболевания, к улучшению клинических и лабораторных показателей не приводила.

Показания к операции на позвоночнике были установлены у 5 пациентов: в 4 случаях вмешательство проведено при неинформативных результатах закрытой биопсии или выраженной нестабильности позвоночника, проявляющейся болевым синдромом, провоцируемым движениями и некупируемым ортезом. В одном случае реконструкция шейного отдела позвоночника выполнена в связи с развитием деформации позвоночника при поражении С₅ позвонка уже на фоне проводимого лечения НБО. В случае необходимости сочетания консервативной терапии и оперативного лечения решение о сроках, тактике и последовательности действий обсуждалось коллегиально. Тактику и объем оперативного лечения определяли хирурги.

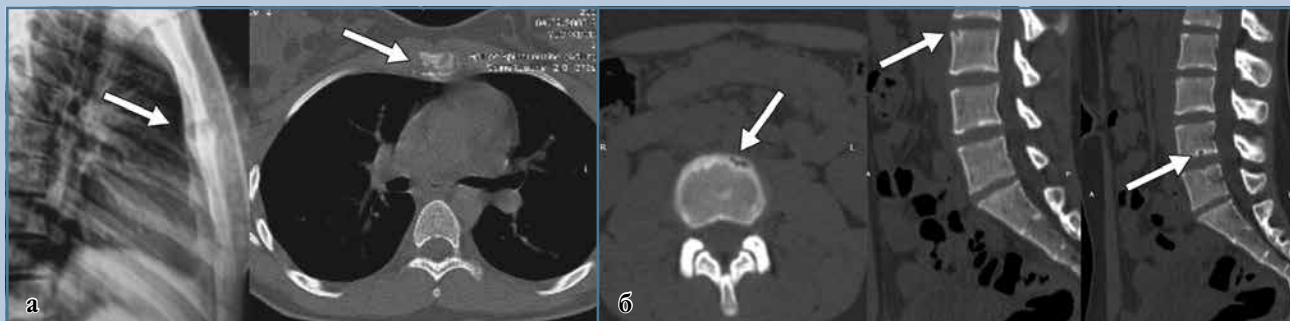
Клиническое наблюдение 1. Пациентка Б., 15 лет, больна на протя-

жении 8 мес. Обследована в связи с длительным болевым синдромом в области грудной клетки и позвоночника, по данным КТ и МРТ (рис. 5) выявлены деструктивные изменения в теле грудины и гемангиома тела Th₈ позвонка. По месту жительства с подозрением на туберкулез грудины назначена противотуберкулезная химиотерапия, на фоне которой боли сохранялись. При остеосинтиграфии в декабре 2015 г. выявлена гиперфиксация РФП в теле грудины (147 %), а также умеренное накопление РФП в проекции заднего отдела тела Th₈ позвонка с переходом на головку ребра слева (110 %). При поступлении в клинику детской хирургии и ортопедии СПбНИИФ (29.12.2015 г.) отмечены умеренные боли в области грудины, самочувствие не страдает, температура не повышена. Клинически в области грудины плотный отек тканей без гиперемии, безболезненный при пальпации. Периферические лимфоузлы не увеличены, подвижные, безболезненные. Со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, органов брюшной полости патологии нет. В клиническом анали-

зе крови, за исключением повышения СОЭ до 21 мм/ч, изменений не выявлено (гемоглобин 119 г/л, эритроциты $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $5,9 \times 10^9$ /л, палочкоядерные 2 %, сегментоядерные 63 %, лимфоциты 27 %, моноциты 3 %).

12.01.2016 г. выполнена некрэктомия 1–3 сегментов грудины с пластикой аутокостью. Бактериологическое (бактериоскопия, культуральное и молекулярно-генетическое) исследование операционного материала на специфическую и неспецифическую флору отрицательные. При гистологическом исследовании операционного материала – морфологическая картина хронического остита с минимальной активностью.

В период нахождения в стационаре девочка стала жаловаться на боли в области позвоночника и тазобедренных суставов. При МРТ выявлены: отек костного мозга в передневерхних отделах тела L₃ позвонка и дистрофические изменения в дисках L₄–L₅ (снижение гидрофильности) и L₅–S₁ (снижение гидрофильности и высоты). На КТ (рис. 5) – мелкие деструктивные очаги диаметром до 3 мм с перифокальным склерозом в области верхней

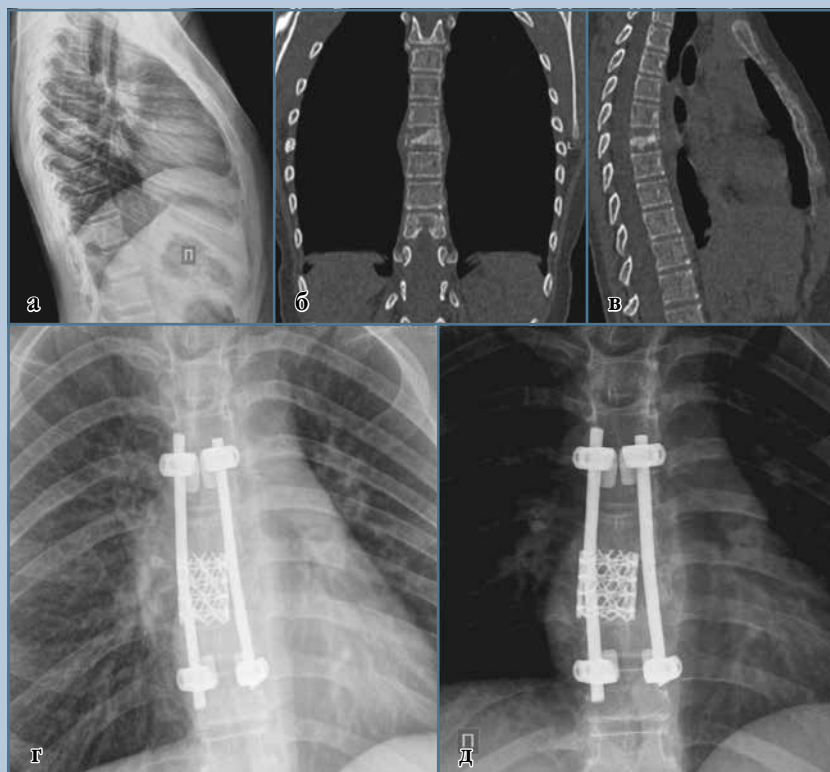
**Рис. 5**

Изменения в грудине и позвонках у пациентки Б., 15 лет: **а** – очаг деструкции в грудине, визуализируемый на боковой рентгенограмме и аксиальном срезе КТ; **б** – ограниченные очаги деструкции с перифокальным склерозом в верхнем субхондральном отделе тел L_3 и нижнем L_4

субхондральной пластинки L_3 и нижней L_4 . Диск L_5-S_1 равномерно снижен, без реактивных изменений в контактных отделах костей.

Консультирована ревматологом. С учетом мультифокального поражения с доказанным воспалительным неинфекционным очагом в грудине и вовлечением позвоночника и рабочего диагноза «хронический мультифокальный остеомиелит» начата терапия индометацином в дозе 2 мг/кг/сут, памидроновой кислотой в дозе 1 мг/кг/сут в течение 3 дней ежеквартально. На фоне лечения купирование болевого синдрома, нормализация СОЭ. Ребенок продолжает лечение и наблюдение.

Клиническое наблюдение 2. Пациентка Р., 10 лет, считается больной на протяжении 2 мес. Жалобы на усиливающиеся боли в спине после ушиба грудной клетки. При обзорной рентгенографии выявлено снижение высоты Th_7 . По данным КТ и МРТ изменения расценены как патологический перелом, сопровождающийся двусторонним паравerteбральным мягкотканым компонентом (рис. 6). При радиоизотопном сканировании – накопление РФП в зоне Th_6-Th_7 до 150 % без других накапливающих РФП-локализаций. Госпитализирована в клинику детской хирургии и ортопедии СПбНИИФ с болевым синдромом, оцененным в 7 баллов по ВАШ;

**Рис. 6**

Результаты лучевого исследования пациентки Р., 10 лет: боковая рентгенограмма (**а**), коронарный (**б**) и сагиттальный (**в**) КТ-срезы позвоночника до операции; прямая (**г**) и боковая (**д**) рентгенограммы после вмешательства (объяснение в тексте)

СОЭ до 42 мм/ч. Неврологически интактна. В дифференциальный ряд включены, прежде всего, опухолевое поражение (гистиоцитоз из клеток

Лангерганса) и туберкулезный спондилит. Выполнена прицельная закрытая чрескожная трепанобиопсия тела позвонка, результат которой расце-

нен как малоинформативный (препараты описаны как элементы хронического воспаления без признаков специфичности). Принято решение о лечебно-диагностической операции в объеме резекционной биопсии. Проведены резекция тела Th₇, передний спондилодез титановой блокрешеткой с аутокостью. Посев материала на неспецифическую и специфическую флору стерилен, отрицательны результаты молекулярно-генетических исследований на микробиоту. Гистологически – картина хронического воспаления с лейкоцитарной инфильтрацией, без специфических некрозов и без опухолевой трансформации. Отрицательные результаты иммуногистохимических тестов на онкомаркеры и редкие инфекции. Состояние расценено как монооссальная вертебральная форма небактериального остеомиелита. Консультирована ревматологом, назначена терапия памидронатом с положительным клиническим эффектом. Наблюдается заочно, безрецидивный период к моменту анализа составляет 4 мес., СОЭ снизилась до 14 мм/ч.

Клиническое наблюдение 3. Пациентка Б., 8 лет. В возрасте 4 лет на фоне полного здоровья был эпизод острой кривошеи, лечение не получала, хотя отмечались периодические жалобы на боли и ограничение движений в шейном отделе позвоночника. В 5 лет появилось болезненное костное образование в грудинном конце левой ключицы. По месту жительства выполнены пункция костного мозга и биопсия ключицы – данных об онкологическом заболевании, специфическом остеомиелите не получено; картина неспецифического воспаления; посев на флору отрицательный. На МРТ в режиме total body выявлены очаги отека костного мозга в ключице слева, III ребре справа, позвонках C₆, Th₁–Th₄, в груди. Позднее появились боли в средней трети левой большеберцовой кости. Впервые обследована в ревматологическом отделении в возрасте 6 лет (январь 2013 г.). Состояние, общее самочувствие и соматический статус расцене-

ны как удовлетворительные. Местный статус: неправильная установка головы, ограничение движений в шейном отделе позвоночника. Пальпируется уплотнение и утолщение грудинного конца левой ключицы, болезненность при пальпации грудины и грудинного конца III ребра справа. Болезненность и небольшой отек в области передней поверхности средней трети большеберцовой кости. Болезненность при перкуссии в области C₆–Th₄. На МРТ шейного отдела позвоночника (01.04.2014 г.) – деформация заднего отдела тела C₆ без отека. Клинический анализ крови без особенностей, СОЭ 15 мм/ч, СРБ отрицательный. При остеосцинтиграфии: гиперфиксация РПП в области грудинного конца левой ключицы и в переднем отрезке IV ребра слева. На основании анамнеза, лабораторных и инструментальных методов исследования поставлен диагноз «хронический мультифокальный остеомиелит», назначена памидроновая кислота по 30 мг на курс, индометацин 2 мг/кг/сут. Курсы лечения бисфосфонатами ежеквартально. На фоне лечения – купирование болевого синдрома, восстановление объема движений в шейном отделе позвоночника. Доза индометацина снижена

до 1,5 мг/кг/сут, интервал введения памидроновой кислоты увеличен до 6 мес. На фоне лечения жалоб нет. При контрольной МРТ шейного отдела позвоночника (рис. 7, через 2 года лечения) картина в динамике без изменений – снижение заднего отдела тела C₆ позвонка без перифокального отека и без поражения контактного диска. С учетом полной клинико-лабораторной ремиссии, отсутствия прогрессирования деструкции, клинической симптоматики и лабораторных изменений терапия отменена. Продолжает наблюдаться у ревматолога.

Обсуждение

НБО – относительно редкое заболевание детей и подростков, мало знакомое хирургам и вертебрологам, но давно известное, в том числе и из отечественной медицинской литературы [1–5].

Чаще всего клиника НБО представлена болевым синдромом различной выраженности в соответствующем сегменте скелета, который может усиливаться в ночное время и сопровождаться лихорадкой; возможно развитие локального отека и повышение местной температуры. Несмотря



Рис. 7

Поражение C₆ позвонка на фоне мультифокального небактериального остеомиелита в виде очага деструкции в задненижнем отделе тела

на преимущественное поражение метафизов длинных трубчатых костей и ключиц, возможно одновременное вовлечение в патологический процесс до 20 зон скелета, в том числе позвонков, являющихся достаточно типичной локализацией поражения [9].

Особенностью вертебральных форм НБО является высокая частота мультифокального поражения с преимущественным вовлечением грудных и шейных позвонков с моноциклическим либо рецидивирующим течением. Лучевые изменения в позвонках при НБО весьма разнообразны и могут быть представлены как деструкцией и склерозом костной ткани, так и разной степени выраженности деформацией позвонков, в том числе сопровождающейся компрессией спинного мозга [6, 16] или приводящей к развитию деформаций позвоночника, что нашло отражение в классификации ортопедических осложнений НБО [20]:

- 1) патологические переломы;
- 2) деформация конечностей;
- 3) деформации позвоночника (кифоз, сколиоз, кифосколиоз);
- 4) костные разрастания/гиперостоз;
- 5) задержка осевого роста, ведущая к укорочению отдела (сегмента) скелета;
- 6) локальная задержка (асимметрия) роста.

Для вертебральной формы НБО характерны типичные особенно-

сти – полиморфность клинической картины и неспецифичность лабораторных изменений. Как и периферическая форма НБО, процесс может ассоциироваться с разнообразными иммунопатологическими воспалительными заболеваниями – ювенильным артритом, псориазом, увеитом, ладонно-подошвенным пустулезом, гангренозной пиодермией, воспалительными заболеваниями кишечника (болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом), нейтрофильным дерматозом (синдромом Свита); значительно реже НБО встречается у пациентов с гранулематозным полиангиитом, болезнью Бехчета и аorto-артериитом Такаясу [7, 14, 18], что объясняет частое выявление у больных НБО сопутствующих поражений кожи, суставов, глаз, желудочно-кишечного тракта и легких [20].

Дифференциальный ряд НБО включает широкий круг заболеваний, которые определяются особенностями костных поражений, прежде всего вовлечением или не вовлечением в процесс позвонков (табл. 4).

Для диагностики заболевания необходимы большое число лабораторных и инструментальных исследований, оценка клинического анализа крови и острофазовых показателей и обязательная лучевая визуализация пораженного отдела скелета. При этом изменения, обнаруживаемые при остеосцинтиграфии и МРТ, характеризу-

ющие, прежде всего, метаболическую активность процесса, могут не подтверждаться рентгенографией и КТ, отражающими выраженность деструкции или реактивные изменения. Окончательный диагноз ставится на основании совокупности морфологической картины воспалительного процесса в кости, при этом обязательно исключают специфические и неспецифические бактериальные остеомиелиты, злокачественные и доброкачественные новообразования костей [8]. Именно поэтому биопсия кости с последующим бактериологическим и морфологическим исследованием является обязательной для окончательной верификации заболевания.

Лечение НБО в большинстве случаев эмпирическое, однако накопленные в последние годы данные позволяют провести систематизацию и определить последовательность:

– НПВП считаются препаратами первой линии терапии, однако при их недостаточном эффекте используют короткие курсы глюкокортикоидов, метотрексат, сульфасалазин, колхицин и азитромицин [9];

– бисфосфонаты (ингибиторы активности остеокластов) применяют с целью уменьшения болевого синдрома [11], уменьшения размера очага деструкции и контроля над активностью воспаления в кости, что обусловлено их мощным противовоспалитель-

Таблица 4

Дифференциальный ряд вертебральной и периферической форм небактериального остеомиелита [20]

Вертебральная форма	Периферическая форма
Спондилит: а) инфекционный неспецифический; б) специфический туберкулезный. Доброкачественные и злокачественные костные опухоли. Остеопороз: а) ювенильный идиопатический; б) индуцированный глюкокортикоидной терапией. Остеохондропатии (болезнь Шейерманна). Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева). Спондилоэпифизарные дисплазии.	Генерализованные специфические инфекции с костными поражениями (бруцеллез, сифилис, туберкулез). Лейкоз. Метастазы опухолей в кость. Гистиоцитоз. Гипофосфатазия. Остеопетроз. Асептические некрозы. Ювенильный артрит. Скелетные дисплазии. Фиброзно-кортикальный дефект (неоссифицирующаяся фиброма кости).

тельным эффектом, природа которого на сегодня не вполне ясна; на фоне терапии бисфосфонатами происходит изменение соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α и интерлейкина-6 [19];

– применение ингибиторов ФНО- α , считающегося одним из звеньев развития НБО [12], эффективно как при изолированном костном поражении, так и при сочетании НБО с коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями [12, 16]; при тяжелом деструктивном процессе или ином коморбидном состоянии ингибиторы ФНО- α могут использоваться в сочетании с НПВП, базисными противовоспалительными препаратами и бисфосфонатами.

Эффективность терапии НБО оценивают по достижению клинической ремиссии, снижению лабораторных показателей и отсутствию возможных осложнений. Вовлечение позвоночника в патологический процесс и наличие сопутствующего ревматического заболевания принципиально влияют на выбор стартовой терапии. Анализ эффективности разных схем терапии, в том числе подтвержденный и нашими данными, показал, что пре-

паратом выбора при вертебральной форме НБО являются бисфосфонаты, быстро подавляющие воспаление в кости, купирующие болевой синдром, предотвращающие дальнейшую деструкцию (не случайно, препараты этой группы широко используют при остеолитических костных опухолях и системных костных дисплазиях) [17].

Заключение

НБО – относительно редкое, характерное для детей и подростков аутовоспалительное заболевание скелета, установление которого, по сути, является диагнозом исключения и требует проведения диагностических исследований, ведущую роль среди которых играют комплексные бактериологические и морфологические исследования субстрата из зоны патологии. Забор патологического материала для исследования целесообразно проводить из наиболее активного очага, выявление которого требует, помимо клинко-лабораторного, комплексного лучевого обследования.

Ведение пациента с вертебральной формой НБО должно быть междисциплинарным и проводиться с при-

влечением врачей различных специальностей – педиатров, ревматологов, ортопедов, хирургов, фтизиатров и т.д. В отличие от периферической формы НБО, неэффективность применения НПВС при вертебральной форме является поводом для раннего назначения бисфосфонатов (препаратов памидроновой кислоты).

Хирургические манипуляции при НБО, в том числе его вертебральной форме, должны проводиться с диагностической целью, в то время как оперативное лечение целесообразно только при развитии осложнений заболевания. Для вертебральной формы – это сегментарная нестабильность с выраженным болевым синдромом и/или деформации позвоночника.

Отсутствие соответствующих протоколов и стандартов является серьезной проблемой в диагностике и лечении НБО, алгоритмирование которых может существенно улучшить исходы заболевания, качество жизни пациентов и минимизировать показания и объемы хирургических вмешательств.

Работа поддержана грантом комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга.

Литература/References

1. **Абаев Ю.К.** Хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит в детском возрасте // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2010. № 2 (169). С.118–120. [Abayev Yu.K. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. I.I. Grekov Clinical Surgery Herald. 2010;169(2):118–120. In Russian].
2. **Бережний А.П., Очкуренко А.А.** Консервативное лечение хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита у детей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 1998. № 1. С. 37–43. [Berezhnyi AP, Ochukrenko AA. Conservative treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. Journal of Traumatology and Orthopedics. Priorov. 1998;(1):37–43. In Russian].
3. **Копчак О.Л., Костик М.М., Мушкин А.Ю.** Хронический небактериальный («стерильный») остеомиелит в практике детского ревматолога, современные подходы к диагностике и лечению: обзор литературы и анализ собственных данных // Вопросы современной педиатрии. 2016. № 15 (1). С. 33–44. [Kopchak OL, Kostik MM, Mushkin AYU. Chronic non-bacterial («sterile») osteomyelitis in the practice of pediatric rheumatologist, the contemporary diagnostic and treatment approaches: literature review and own data analysis. Current Pediatrics. 2016;15(1):33–44. In Russian]. DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1498.
4. **Копчак О.Л., Мушкин А.Ю., Часных В.Г., Костик М.М.** Сравнительная характеристика монофокальных и мультифокальных форм небактериально-
- го остеомиелита // Актуальные проблемы педиатрии: Мат-лы XIX конгресса педиатров России. М., 2016. С. 138. [Kopchak OL, Mushkin AYU, Chasnyk VG, Kostik MM. Comparative characteristics of monofocal and multifocal forms of non-bacterial osteomyelitis. Proceedings of the 19th Congress of Pediatricians of Russia «Actual Problems of Pediatrics», Moscow, 12–14 February, 2016:138. In Russian].
5. **Очкуренко А.А.** Хронические воспалительные процессы костей у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. [Ochukrenko AA. Chronic inflammatory processes of the bones in children. Abstract of the DMSc Thesis. Moscow, 1999. In Russian].
6. **Baulot E, Bouillien D, Giroux EA, Grammont PM.** Chronic recurrent multifocal osteomyelitis causing spinal cord compression. *Eur Spine J.* 1998;7:340–343. DOI: 10.1007/s005860050085.
7. **Bazrafshan A, Zanjani KS.** Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with ulcerative colitis: a case report. *J Pediatr Surg.* 2000;35:1520–1522. DOI: 10.1053/jpsu.2000.16431.
8. **Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Sanjuan-Simenez R, Sobrino B, Morata P.** Establishing the diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur Spine J.* 2013;22(Suppl 4):S579–S586. DOI: 10.1007/s00586-012-2348-2.

9. **Ferguson PJ, Sandu M.** Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:130–141. DOI: 10.1007/s11926-012-0239-5.
10. **Gikas PD, Islam I, Aston W, Tirabosco R, Saifuddin A, Briggs TW, Cannon SR, O'Donnell P, Jacobs B, Flanagan AM.** Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis. *J Orthop Sci.* 2009;14:505–516. DOI: 10.1007/s00776-009-1381-4.
11. **Gleeson H, Wiltshire E, Briody J, Hall J, Chaitow J, Silience D, Cowell C, Munns C.** Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape. *J Rheumatol.* 2008;35:707–712.
12. **Hofmann SR, Rosen-Wolff A, Tsokos GC, Hedrich CM.** Biological properties and regulation of IL-10 related cytokines and their contribution to autoimmune disease and tissue injury. *Clin Immunol.* 2012 143:116–127. DOI: 10.1016/j.clim.2012.02.005.
13. **Hofmann SR, Schwarz T, Moller JC, Morbach H, Schnabel A, Rosen-Wolff A, Girschick HJ, Hedrich CM.** Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol.* 2011;141:317–327. DOI: 10.1016/j.clim.2011.08.012.
14. **Huber AM, Lam PY, Duffy CM, Yeung RS, Ditchfield M, Laxer D, Cole WG, Kerr Graham H, Allen RC, Laxer RM.** Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than 10 years of follow-up. *J Pediatr.* 2002;141:198–203. DOI: 10.1067/mpd.2002.126457.
15. **Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, Grote V, Diebold J, Jansson V, Schneider K, Belohradsky BH.** Classification of non-bacterial osteitis retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology.* 2007;46:154–160.
16. **Marangoni RG, Halpern AS.** Chronic recurrent multifocal osteomyelitis primarily affecting the spine treated with anti-TNF therapy. *Spine.* 2010;35:E253–E256. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181c09601.
17. **Munns CFJ, Rauch F, Travers R, Glorieux FH.** Effects of intra-venous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1235–1243.
18. **Schilling F, Marker-Hermann E.** [Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with chronic inflammatory bowel disease: enteropathic CRMO]. *Z Rheumatol.* 2003;62:527–538. In German.
19. **Simm PJ, Allen RC, Zacharin MR.** Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr.* 2008;152:571–575. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.08.047.
20. **Stern SH, Ferguson PJ.** Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:735–749. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.05.002.

Адрес для переписки:

Мушкин Александр Юрьевич
194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 32, СПбНИИФ,
aymushkin@mail.ru

Address correspondence to:

Mushkin Aleksandr Yuryevich
Politekhnikeskaya str., 32, St. Petersburg, 194064, Russia,
aymushkin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.06.2016

Ольга Леонидовна Копчак, врач-ревматолог, Кировская детская областная клиническая больница, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; Александр Юрьевич Мушкин, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, координатор направления «Внелегочный туберкулез», руководитель клиники детской хирургии и ортопедии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, профессор кафедры детской травматологии и ортопедии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург; Михаил Михайлович Костик, канд. мед. наук, доцент кафедры, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; Алексей Сергеевич Малетин, врач-хирург отделения детской фтизиоостеологии и ортопедии, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Россия.

Olga Leonidovna Koptchak, MD, rheumatologist, Kirov Regional Children's Clinical Hospital, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Aleksandr Yuryevich Musbkin, DMSc, Prof, Chief researcher, «Extrapulmonary Tuberculosis» Prospect Research Coordinator, Head of Clinic of Pediatric Surgery and Orthopedics, St. Petersburg Research Institute of Phthiisopulmonology, Professor of the Chair of Pediatric Traumatology and Orthopaedics, Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg; Mikhail Mikhailovich Kostik, MD, PhD, assistant professor of the chair, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University; Aleksey Sergeyevich Maletin, MD, surgeon, Department of Children Phthiisioosteology and Orthopaedics, St. Petersburg Research Institute of Phthiisopulmonology, St. Petersburg, Russia.