

Ю.К. Абаев

ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ МНОГООЧАГОВЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Кафедра детской хирургии (зав. – проф. В.И. Аверин) Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск, Республика Беларусь

Ключевые слова: хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, дети.

Хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит (ХРМО) характеризуется множественными асептическими очагами в костной системе и длительным течением с обострениями и ремиссиями. Заболевание впервые описано А. Giedion et al. под названием «подострый и хронический симметричный остеомиелит» [12]. Термин «хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит» ввели F.P. Probst et al. в 1978 г. К настоящему времени в литературе описано более 200 наблюдений ХРМО, главным образом в детском возрасте. Редкость постановки диагноза ХРМО, по-видимому, обусловлена недостаточной информированностью врачей [1, 2, 5].

Приводим наблюдение. Девочка К., 10 лет, госпитализирована с жалобами на хромоту, боли в правой ягодичной области, III пальце правой стопы, левой пяточной области и грудном отделе позвоночника. Больна в течение 7 мес. Заболевание началось с болей III пальца правой стопы, в правой ягодичной области и правом тазобедренном суставе. Лечилась в районной больнице, в детском хирургическом и кардиоревматологическом отделениях областной больницы. Ревматизм и туберкулезный процесс исключены. Общее состояние удовлетворительное. Пониженного питания. Кожные покровы бледно-розовые. Имеется сглаженность контуров и болезненность правого крестцово-подвздошного сочленения (КПС). Положительны симптом Геншлейна и проба Фергассона справа. Отечность и болезненность III пальца правой стопы и пяточной области левой стопы. Болезненность в проекции Т₆–Т₇. Лабораторные данные: СОЭ – 64 мм/ч, СРБ – 63 мг/л, диспротеинемия, дисгаммаглобулинемия. При пункционной биопсии очагов (левая пяточная кость, правое крестцо-

во-подвздошное сочленение, средняя фаланга III пальца правой стопы) – признаки неспецифического воспалительного процесса, микроорганизмы не выделены.

При рентгенологическом исследовании обнаружено расширение правого КПС, склероз со стороны подвздошной кости, тотальная деструкция средней фаланги III пальца правой стопы. Структура пяточной кости левой стопы нечеткая, имеются участки деструкции. Рентгенологически патологии грудного отдела позвоночника не обнаружено. УЗИ органов брюшной полости: реактивное состояние печени, диффузные изменения обеих почек. Остеосцинтиграфия с Tc^{99m} : усиление фиксации радиофармпрепарата правым КПС и пяточной костью левой стопы. МРТ костей таза: в правой подвздошной кости прилегающей к КПС участок с повышенной интенсивностью в T2- и пониженной в T1- режиме. Диагноз: ХРМО. Лечение: антибиотикотерапия (линкомицин, цефоксим, ванкомицин), диклофенак, иммуномодулирующие препараты. Выписана с улучшением. На протяжении года один раз обострение – боли в правом КПС и III пальце правой стопы. Отстает в физическом развитии. Рентгенологически имеют место склероз участка правой подвздошной кости, прилегающего к КПС. Деструктивные изменения в пяточной кости левой стопы и средней фаланге III пальца правой стопы уменьшились.

ХРМО – заболевание неизвестной этиологии, встречается главным образом в детском возрасте. У девочек наблюдается в два раза чаще, чем среди мальчиков [8, 14]. Заболевание начинается с появления болей, умеренной припухлости, редко эритемы и повышения локальной температуры в зоне поражения. Лихорадка и ухудшение состояния обычно не выражены, либо отсутствуют. Поражаются преимущественно метафизы длинных костей, чаще дистальные отделы большеберцовой и бедренной кости, медиальный отдел ключицы, реже – позвоночник, кости таза и верхних конечностей [4, 16, 17, 18].

Костные очаги могут появляться один за другим или одновременно. У 20% пациентов с ХРМО обнаруживают ладонно-подошвенный пустулез [19, 21]. Количество костных очагов в 63% наблюдений составляет до 5, в 20% – от

6 до 10, изредка достигает 11–18. В среднем имеет место 4 очага, причем число их уменьшается у пациентов старшего возраста. Некоторые авторы сообщают о симметричности поражения костной системы. К первичному очагу в кости возможно присоединение реактивного артрита [10, 20]. Образование секвестров и свищей не наблюдается. Характерно интермиттирующее течение заболевания на протяжении 1–15 лет. Средняя длительность клинических проявлений остеомиелита составляет от 1 до 3,5 лет, тогда как продолжительность суставного синдрома достигает 3–11 лет. У детей обычно наблюдается 5–6 обострений, длительностью несколько недель или месяцев [8, 22].

Этиология и патогенез ХРМО не известны. У мышей, с мутацией на хромосоме 18 развивается синдром похожий на ХРМО, что позволяет предположить генетическую предрасположенность к данному заболеванию. Хотя иммунологические исследования не обнаруживают специфических изменений, обсуждаются иммунологические причины ХРМО [13, 17, 19]. Данное мнение основывается на длительном течении заболевания с периодами обострений и ремиссий, исчезновении симптомов после лечения стероидными и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), интерфероном- α и - γ , а также нередкого сочетания ХРМО с аутоиммунными заболеваниями, такими, как гранулематоз Вегенера, псориаз, ладонно-подошвенный пустулез, Sweet-синдром (нейтрофильный дерматоз), SAPHO-синдром (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), артериит Такаяси, pyoderma gangrenosum, болезнь Крона, язвенный проктит [3, 6, 7, 11, 13]. Наблюдающиеся при аутоиммунной патологии активация и дисбаланс иммунной системы могут приводить к возрастанию продукции цитокинов, способствующих воспалению суставов и остеолizu. В частности, IL-1, IL-6 и TNF- α могут содействовать костной резорбции [16, 17, 19].

За исключением повышения СОЭ, существенных отклонений лабораторных показателей у пациентов с ХРМО обычно не отмечается. Иногда регистрируются патологические фракции α_2 - и γ -глобулинов, ревматоидный фактор, повышенное содержание щелочной фосфатазы, HLA-B27 антиген. При иммуно-

логических исследованиях постоянных отклонений не выявляется за исключением умеренного повышения IgG и IgA. Существенных отклонений в ответе мононуклеарных клеток на митогены РНА, РWМ не обнаруживается. Возможно частичное снижение хемотаксиса нейтрофилов, однако показатели фагоцитоза, как правило, нормальны. При фенотипировании лимфоцитов среднее отношение между CD4 и CD8 составляет 1,4 [6, 7, 21].

Рентгенологические проявления характеризуются наличием литических очагов, чаще располагающихся в метафизах длинных костей около зон роста. Periosteальная реакция наблюдается не всегда. Очаги представляют собой лакунарные, неоднородные образования со склерозом различной степени выраженности. В последующем наблюдается усиление склероза с утолщением кортикальной пластинки вследствие гиперостоза, напоминающего «луковичную шелуху» при опухолевом процесс [10, 14]. В связи с рецидивирующим течением заболевания рентгенологически выявляются очаги поражения, находящиеся на различных стадиях деструктивного процесса. Очаги в метафизах удлиняются по мере роста кости в длину, иногда их отделяет от ростковой пластинки только узкая зона склероза.

При вовлечении в процесс ключицы всегда поражается медиальный ее отдел. При этом наблюдаются очаги просветления и склероза, нередко с periosteальной реакцией трансформирующейся в гиперостоз. Вследствие поражения позвонка развивается коллапс его тела с образованием *vertebra plana*. При заинтересованности КПС отмечается периартикулярный склероз, преимущественно со стороны подвздошной кости [17, 20, 22]. Очаги поражения могут быть трудны для выявления в костях таза и позвоночнике.

При КТ признаком, характерным для ХРМО считается отсутствие мягкотканого компонента в области костного очага. УЗИ и МРТ не позволяют выявить признаки специфические для ХРМО. Радиоизотопное сканирование с Tc^{99m} помогает обнаружить «немые» очаги в костях. Диагностическая ценность лейкоцитарной сцинтиграфии низка, вследствие значительного понижения чув-

ствительности данного теста, обусловленного низкой активностью воспалительного процесса [1, 5, 15].

Морфологически ХРМО начинается как острый воспалительный процесс, с превалированием в костных очагах полиморфно-ядерных лейкоцитов, небольшим содержанием эозинофилов и ограниченным количеством лимфоцитов. При этом наблюдаются признаки остеокластической костной резорбции, в то время как на поздних стадиях процесса в воспалительных инфильтратах среди плазматических клеток превалируют лимфоциты, иногда встречаются гистиоциты и полиморфно-ядерные лейкоциты. Описываются некротические костные фрагменты с участками соединительной фиброваскулярной ткани, скопления гранулематозной ткани с нейтрофилами в центре, эпителиоидные, неказеозные гранулемы [8, 9]. Через 3–5 мес после начала заболевания определяется более выраженный фиброз, расширенные кровеносные сосуды и новообразованная костная ткань. Иногда обнаруживается нормальная структура кости или слабо выраженные неспецифические изменения, включающие локальный фиброз, разрыхление или периостальное новообразование кости. Воспалительная инфильтрация может отсутствовать. В некоторых случаях определяются фокусы фиброза с большим количеством плазматических клеток [9, 17].

В связи с рецидивирующим течением заболевания, гистологические изменения в очаге поражения меняются и могут одновременно иметь признаки острого, подострого и хронического воспалительного процесса. В зонах с острым воспалением наблюдаются скопления, главным образом нейтрофилов, распространяющихся по костномозговому каналу, очаги локального некроза костных трабекул, поля активной резорбции кортикальных отделов кости с большим количеством лакун, содержащих остеокласты. Данные изменения, обуславливают рентгенологическую картину литических очагов поражения. В участках характеризующихся подострым воспалением, выраженность инфильтратов менее интенсивна, доминируют малые лимфоциты и плазматические клетки. Однако некроз костных трабекул выражен и может быть распространенным. Имеет место реактивное образование кости с утолщением костных

трабекул. Рентгенологически это проявляется склерозом кости. Резорбция кортикальных отделов кости на этой стадии становится незаметной [9, 16, 18].

В местах хронического воспаления наблюдается обширное заполнение костного мозга фибробластической тканью означающее переход воспалительного процесса в стадию организации. Костная резорбция, остеонекроз и воспалительная инфильтрация незаметны. В окружающей кости имеет место выраженный склероз, который обуславливает рентгенологически выявляемые склеротические изменения кости в сочетании с костными разрастаниями. Корреляция между видом воспаления (острое, подострое, хроническое) и длительностью клинических симптомов наблюдается не всегда. Это обусловлено рецидивирующим течением заболевания и одновременно наблюдающихся в очагах поражения различных видов воспаления. Знание этих морфологических особенностей помогает постановке правильного диагноза [9, 21].

С другой стороны, между рентгенологическими и гистологическими изменениями в очагах поражения имеется корреляция. Одновременно наблюдающиеся литические и склеротические рентгенологические проявления соответствуют смешанному – острому и хроническому воспалению. Один склероз без распространения, рентгенологически соответствует преимущественно картине подострого воспаления. И, наконец, рентгенологические проявления одного склероза с распространением соответствует гистологической картине хронического воспаления, фибробластической организации и выраженным реактивным склеротическим процессам в кости [9, 10, 22].

На основании патоморфологических данных ХРМО признается воспалительным заболеванием. Не исключается инфекционная природа данной патологии, хотя микробиологическое исследование очагов поражения почти всегда дает отрицательные результаты. В отдельных наблюдениях сообщается о росте *Propionibacterium* и *Mycobacterium*, хотя сами авторы не исключают вероятность контаминации. Предполагаемые возбудители заболевания остаются невыделенными, возможно вследствие проводимой ранее антибактериальной терапии или перехода микроорганизмов в L-форму. Персистенция возбудителя в

L-форме может обуславливать хроническое рецидивирующее течение заболевания. Однако серологические исследования при ХРМО почти всегда дают отрицательные результаты. Культуры крови, как правило, отрицательны [2, 8, 19].

Диагноз ХРМО может быть поставлен при наличии нескольких костных очагов поражения. В то же время данный диагноз необходимо предполагать, даже при наличии одного костного очага в присутствии ладонно-подошвенного пустулеза, либо иных заболеваний аутоиммунной природы. Рентгенологические изменения при ХРМО могут симулировать опухолевый процесс, а множественность очагов поражения – метастазы. Это служит поводом для дифференциальной диагностики с саркомой Юинга, злокачественной лимфомой, лейкемией, метастатической нейрофибромой и гистиоцитозом. В связи с этим, необходима биопсия очага поражения для морфологического и микробиологического исследования [5, 9, 21].

Для подострого течения гематогенного остеомиелита в отличие от ХРМО характерны изменения лейкоцитарной формулы, повышение СРБ, монофакльность поражения, выделение возбудителя из очага, положительный ответ на антибиотикотерапию. При абсцессе Броди и остеомиелите Гарре типичны рентгенологические проявления, положительные микробиологические данные. Для саркомы Юинга характерны преимущественное поражение диафиза, плохо определяемая прерывающаяся периостальная реакция, морфологические данные. При остеогенной саркоме решающее значение имеет гистологическое исследование [5, 22]. Для гистиоцитоза Х характерны поражение черепа, ребер, позвоночника, резко очерченный остеолит, специфический иммунопероксидазный тест. При гранулематозной болезни в очагах поражения выявляют гистиоциты с цитоплазматическим липохромным пигментом. При остеомиелите, вызываемом атипичными микобактериями и микобактериями туберкулеза наблюдается лихорадка, изменения в анализе крови, положительные микробиологические данные. При БЦЖ-остеомиелите следует учитывать анамнез, рентгенологические, микробиологические данные, а также результаты ПЦР-диагностики [9, 13, 17].

Множественность очагов поражения, хроническое (более 3 мес) рецидивирующее течение несмотря на проведенную антибиотикотерапию, невозможность выделения возбудителя заболевания, наряду с рентгенологическими и гистологическими данными, позволяют установить диагноз ХРМО.

Так как причина ХРМО не известна, этиологическое и патогенетическое лечение отсутствует, поэтому проводится симптоматическое лечение. Эффективность антибиотикотерапии точно не установлена, однако трудность верификации ХРМО, особенно при монофокальном поражении и наличие признаков имитирующих гематогенный остеомиелит диктует необходимость проведения антибиотикотерапии в начале каждого случая заболевания. Если клиническое улучшение не наблюдается в течение 2 нед, маловероятно ожидать эффекта от дальнейшего применения антибиотиков. К клиническому улучшению приводит назначение НПВП, особенно у пациентов с суставным синдромом [13]. Показана эффективность применения интерферона- α и γ [3, 11]. Улучшение возможно при иммобилизации пораженной конечности и физиотерапии. Эффективность хирургической санации очага поражения не установлена. Следует подчеркнуть, что необходимость в хирургическом лечении возникает редко [21, 22].

Прогноз при ХРМО в целом удовлетворительный. Возможны прогрессирующий склероз в очагах поражения, чрезмерный гиперостоз, преждевременное закрытие зон роста длинных костей, угловая деформация длинных костей при локализации очагов в диафизах, прогрессирующий кифоз при поражении позвонков [20]. В то же время, есть данные о восстановлении костной структуры в очагах уже через 6 мес. Суставные симптомы могут существовать в течение 10 и более лет, при этом рентгенологических признаков деструкции суставов и функциональных расстройств не отмечается. В то время как клинические проявления заболевания могут отсутствовать на протяжении 2 и более лет, рентгенологические изменения все еще могут определяться. Хотя в целом при ХРМО предполагается удовлетворительный прогноз, вероятность рецидивов и длительность течения заболевания не может быть предсказана в каждом от-

дельном случае. По литературным данным у одной трети пациентов наступает излечение, у двух третей – улучшение [8, 17, 21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережный А.П., Очкуренко А.А. Консервативное лечение хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита у детей //Вестн. травматол. и ортоп. им. Н.Н. Приорова. – 1998. – № 1. – С.37–43.
2. Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г. и др. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике детского ревматолога //Рос. педиатрич. журн. – 2006. – № 3. – С.29–33.
3. Andersson R. Effective treatment with interferon- α in chronic recurring multifocal osteomyelitis //J. Interferon Cytokine Res.. – 1995. – V. 15. – P.837–838.
4. Azouz E.M., Jurik A.G., Bernard C. Sternocostoclavicular hyperostosis in children: a report of eight cases //Am. J. Rentgenol. – 1998. – V. 171. – P.461–466.
5. Bhagia S.M., Grimer R.J., Carter S.R., Tillman R.M. Chronic recurring multifocal osteomyelitis //J. Bone Joint Surg. – 1998. – V. 80-B. – Suppl. I. – P.58.
6. Bognar M., Blake N., Agudelo C. Chronic recurring osteomyelitis associated with Chron's disease //Am. J. Med. Sci. – 1998. – V. 315. – P.133–135.
7. Bousvaros A., Marcon M., Treem W. et al. Chronic recurring multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children //J. Dig. Dis. Sci. – 1999. – V. 44. – P.2500–2507.
8. Carr A.J., Cole W.G., Robertson D.M., Chow C.W. Chronic multifocal osteomyelitis //J. Bone Joint Surg. – 1993. – V. 75-B. – P.582–591.
9. Chow L.T., Griffith J.F., Kumta S.M., Leung P.C. Chronic recurring multifocal osteomyelitis: a great clinical and radiologic mimic in need of recognition by the pathologist //Acta Patol. Microbiol. Immunol. Scand. – 1999. – V. 107. – P.369–379.
10. Demharter J., Bohndorf K., Michl W., Wogt H. Chronic recurring multifocal osteomyelitis: a radiological and clinical investigation of five cases //Skeletal Radiol. – 1997. – V. 26. – P.579–588.
11. Gallagher K., Roberts R., MacFarlane A., Stiehm E. Treatment of chronic recurring multifocal osteomyelitis with interferon gamma //J. Pediatr. – 1997. – V. 131. – P.470–472.

12. Giedion A., Holthusen W., Masel L.F., Vischer D. Subacute and chronic "symmetrical osteomyelitis" //Ann. Radiol. – 1972. – V. 15. – P.329–342.
13. Girschick H.J., Krauspe R., Tschammler A., Huppertz H.I. Chronic recurring multifocal osteomyelitis with clavicular involvement in children: diagnostic value of different imaging techniques and therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs //Eur. J. Pediatr. – 1998. – V. 157. – P.28–33.
14. Hatem S.F., Petersilge C.A., Park J.K. Musculoskeletal case of the day: Chronic recurring multifocal osteomyelitis //AJR. – 1997. – V. 169. – P.285, 289–291.
15. Jurik A.G., Egund N. MRI in chronic recurring multifocal osteomyelitis //Skeletal Radiol. – 1997. – V. 26. – P.230–238.
16. Martin J., Desvosa R., O'Sullivan M. et al. Chronic recurring multifocal osteomyelitis: Spinal involvement and radiological appearances //Br. J. Rheumatol. – 1996. – V. 35. – P.1019–1021.
17. Meyer Z.V., Reckendorf G., Milon E., Pous J.G. Chronic recurring multifocal osteomyelitis (CRMO): a case report and review of literature //Eur. J. Pediatr. Surg. – 1996. – V. 6. – P.312.–315.
18. Moore J.A., Saleem M.A., Nivelli V. et al. Chronic recurring multifocal osteomyelitis //J. Bone Joint Surg. – 1998. – V. 80-B. – Suppl. III. – P.255.
19. Nurre L.D., Rabalais G.P., Gallen J.P. Neutrophilic dermatosis-associated sterile chronic multifocal osteomyelitis in pediatric patients: 6 case report and review //Pediatr. Dermatol. – 1999. – V. 16. – P.214–216.
20. Piddo C., Reed M.H., Black G.B. Premature epiphyseal fusion and degenerative arthritis in chronic recurring multifocal osteomyelitis //Skeletal Radiol. – 2000. – V. 29. – P.94–96.
21. Schuster T., Bielek J., Dietz H.G., Belohradsky B.H. Chronic recurring multifocal osteomyelitis (CRMO) //Eur. J. Pediatr. Surg. – 1996. – V. 6. – P.45–51.
22. Sundaram M., McDonald D., Engel E. et al. Chronic recurring multifocal osteomyelitis: en evolving clinical and radiological spectrum //Skeletal Radiol. – 1996. – V. 25. – P.333–336.

Реферат

ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ МНОГООЧАГОВЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Ю.К. Абаев

В статье освещены вопросы клиники, патоморфологии, диагностики, дифференциальной диагностики, лечебной тактики и прогноза малоизвестного заболевания – хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита. Приведено наблюдение данного заболевания у ребенка.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, дети.