© Ю.К.Абаев, 2010
УДК 616.71-002.2-031.14-053.2-07-08

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 и соавт. [12] под названием «подострый и хронический симметричный остеомиелит». Термин «хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит» ввели F.P.Probst и соавт. в 1978 г. К настоящему времени в литературе описаны более 200 наблюдений ХРМО, главным образом в детском возрасте. Редкость постановки диагноза ХРМО, по-видимому, обусловлена недостаточной информированностью врачей [1, 2, 5].

ХРМО — заболевание неизвестной этиологии, встречается, главным образом, в детском возрасте. У девочек наблюдается в 2 раза чаще, чем среди мальчиков [8, 14]. Заболевание начинается с появления болей, умеренной припухлости, редко эритемы и повышения локальной температуры кожи в зоне поражения. Лихорадка и ухудшение состояния обычно не выражены либо отсутствуют. Поражаются преимущественно метафизы длинных костей, чаще дистальные отделы большеберцовой и бедренной костей, медиальный отдел ключицы, реже — позвоночник, кости таза и верхних конечностей [4, 16–18].

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 имеют 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 наблюдаются 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, исчезновения 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 остеолиту. 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. При иммунологических исследованиях постоянные отклонения не выявляются, за исключением умеренного повышения IgG и IgA. Существенных отклонений в ответе мононуклеарных клеток на митогены не обнаружено. Возможно частичное снижение хемотаксиса нейтрофилов, однако показатели фагоцитоза, как правило, нормальны. При фенотипировании лимфоцитов среднее отношение CD4 и CD8 составляет 1/4 [6, 7, 21].

Рентгенологические проявления характеризуются наличием литических очагов, чаще располагающихся в метафизах длинных костей около зон роста. Периостальная 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 процессе [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 периостальной реакцией, трансформирующейся в гиперостоз. Вследствие поражения позвонка развивается сплющивание его тела с образованием vertebra plana. При

заинтересованности крестцово-подвздошного сочленения 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 ^{99m}Tc помогает обнаружить «немые» очаги в костях. Диагностическая ценность лейкоцитарной сцинтиграфии низка, вследствие значительного понижения чувствительности данного теста, обусловленного низкой активностью воспалительного процесса [1, 5, 15].

Морфологически ХРМО начинается как острый воспалительный процесс, с превалированием в костных очагах полиморфноядерных 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 определяются более выраженный фиброз, расширенные кровеносные сосуды и новообразованная костная ткань. Иногда обнаруживаются нормальная структура кости или слабо выраженные неспецифические изменения, включающие локальный фиброз, разрыхление или периостальное новообразование кости. Воспалительная инфильтрация может отсутствовать. Иногда 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, распространяющиеся 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 различными видами 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 соответствуют 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 пестулеза либо иных заболеваний аутоиммунной природы. Рентгенологические изменения при ХРМО могут имитировать 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 в лейкоцитарной формуле, повышение СРБ, монофокальность 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, наблюдаются лихорадка, изменения в анализе крови, положительные микробиологические данные. При БЦЖ-остеомиелите следует учитывать анамнез, рентгеноло-

гические, 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 наличии признаков, имитирующих гематогенный остеомиелит, диктует необходимость проведения антибиотикотерапии в начале каждого 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 лет и более, при этом рентгенологических признаков деструкции суставов и функциональных расстройств не отмечается. В то время как клинические проявления заболевания могут отсутствовать на протяжении 2 лет и более, рентгенологические изменения все еще могут определяться. Хотя в целом при ХРМО предполагается удовлетворительный прогноз, вероятность рецидивов и длительность течения заболевания не могут быть предсказаны у каждого больного. По литературным данным [8, 17, 21], у $1/3$ пациентов наступает излечение, у $2/3$ — улучшение.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Бережный А.П., Очуренко А.А. Консервативное лечение хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита у детей // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н.Приорова.—1998.—№ 1.—С. 37–43.
- Шахбазян И.Е., Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г. и др. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике детского ревматолога // Рос. педиатр. журн.—2006.—№ 3.—С. 29–33.
- Andersson R. Effective treatment with interferon- α in chronic recurring multifocal osteomyelitis // J. Interferon Cytokine Res.—1995.—Vol. 15.—P. 837–838.
- Azouz E.M., Jurik A.G., Bernard C. Sternocostoclavicular hyperostosis in children: a report of eight cases // Am. J. Radiol.—1998.—Vol. 171.—P. 461–466.
- Bhagia S.M., Grimer R.J., Carter S.R., Tillman R.M. Chronic recurring multifocal osteomyelitis // J. Bone Joint Surg.—1998.—Vol. 80-B, Suppl. I.—P. 58.
- Bognar M., Blake N., Agudelo C. Chronic recurring osteomyelitis associated with Chron's disease // Am. J. Med. Sci.—1998.—Vol. 315.—P. 133–135.
- 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.—Vol. 44.—P. 2500–2507.
- Carr A.J., Cole W.G., Robertson D.M., Chow C.W. Chronic multifocal osteomyelitis // J. Bone Joint Surg.—1993.—Vol. 75-B.—P. 582–591.
- 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 Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.—1999.—Vol. 107.—P. 369–379.
- Demharter J., Bohndorf K., Michl W., Wogt H. Chronic recurring multifocal osteomyelitis: a radiological and clinical investigation of five cases // Skeletal Radiol.—1997.—Vol. 26.—P. 579–588.
- Gallagher K., Roberts R., MacFarlane A., Stiehm E. Treatment of chronic recurring multifocal osteomyelitis with interferon gamma // J. Pediatr.—1997.—Vol. 131.—P. 470–472.
- Giedion A., Holthusen W., Masel L.F., Vischer D. Subacute and chronic "symmetrical osteomyelitis" // Ann. Radiol.—1972.—Vol. 15.—P. 329–342.
- 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.—Vol. 157.—P. 28–33.
- Hatem S.F., Petersilge C.A., Park J.K. Musculoskeletal case of the day: Chronic recurring multifocal osteomyelitis // AJR.—1997.—Vol. 169.—P. 285, 289–291.
- Jurik A.G., Egund N. MRI in chronic recurring multifocal osteomyelitis // Skeletal Radiol.—1997.—Vol. 26.—P. 230–238.
- Martin J., Desvosa R., O'Sullivan M. et al. Chronic recurring multifocal osteomyelitis: Spinal involvement and radiological appearances // Br. J. Rheumatol.—1996.—Vol. 35.—P. 1019–1021.
- 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.—Vol. 6.—P. 312–315.
- Moore J.A., Saleem M.A., Nivelli V. et al. Chronic recurring multifocal osteomyelitis // J. Bone Joint Surg.—1998.—Vol. 80-B, Suppl. III.—P. 255.
- Nurre L.D., Rabalais G.P., Gallen J.P. Neutrophilic dermatosis-associated sterile chronic multifocal osteomyelitis in pediatric patients: 6 case reports and review // Pediatr. Dermatol.—1999.—Vol. 16.—P. 214–216.
- Piddo C., Reed M.H., Black G.B. Premature epiphyseal fusion and degenerative arthritis in chronic recurring multifocal osteomyelitis // Skeletal Radiol.—2000.—Vol. 29.—P. 94–96.
- Schuster T., Bielek J., Dietz H.G., Belohradsky B.H. Chronic recurring multifocal osteomyelitis (CRMO) // Eur. J. Pediatr. Surg.—1996.—Vol. 6.—P. 45–51.
- Sundaram M., McDonald D., Engel E. et al. Chronic recurring multifocal osteomyelitis: an evolving clinical and radiological spectrum // Skeletal Radiol.—1996.—Vol. 25.—P. 333–336.

Поступила в редакцию 15.05.2009 г.