

О.Л. Копчак^{1, 2}, М.М. Костик¹, А.Ю. Мушкин³¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Кировская детская областная больница, Киров, Российская Федерация³ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Хронический небактериальный («стерильный») остеомиелит в практике детского ревматолога, современные подходы к диагностике и лечению: обзор литературы и анализ собственных данных

Контактная информация:

Копчак Ольга Леонидовна, врач-ревматолог Кировской детской областной больницы

Адрес: 610000, Киров, ул. Менделеева, д. 16, тел.: +7 (8332) 52-18-56, e-mail: olgakopchak@mail.ru

Статья поступила: 24.12.2015 г., принята к печати: 04.02.2016 г.

33

В статье представлены современные данные о патогенезе, особенностях клинических проявлений и диагностике различных вариантов хронического небактериального («стерильного») остеомиелита (ХНО, англ. chronic non-bacterial osteomyelitis, CNO). Приведено описание наследственных форм заболевания, таких как синдромы дефицита антагониста интерлейкина 1 (DIRA), стерильного гнойного артрита в сочетании с гангренозной пиодермией и акне (PAPA-синдром), дизэритропоэтической анемии в сочетании с хроническим небактериальным остеомиелитом (Majeed-синдром). В основе патогенеза ХНО и родственных заболеваний лежит гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли α . Приведены основанные на данных литературы и собственных наблюдениях рекомендации по диагностике и лечению ХНО.

Ключевые слова: хронический небактериальный остеомиелит, диагностические критерии, бисфосфонаты, ингибиторы фактора некроза опухоли α .

(Для цитирования: 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): 33–44. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1498)

O.L. Kopchak^{1, 2}, M.M. Kostik¹, A.Yu. Mushkin³¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation² Kirov Regional Children's Hospital, Kirov, Russian Federation³ Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russian Federation

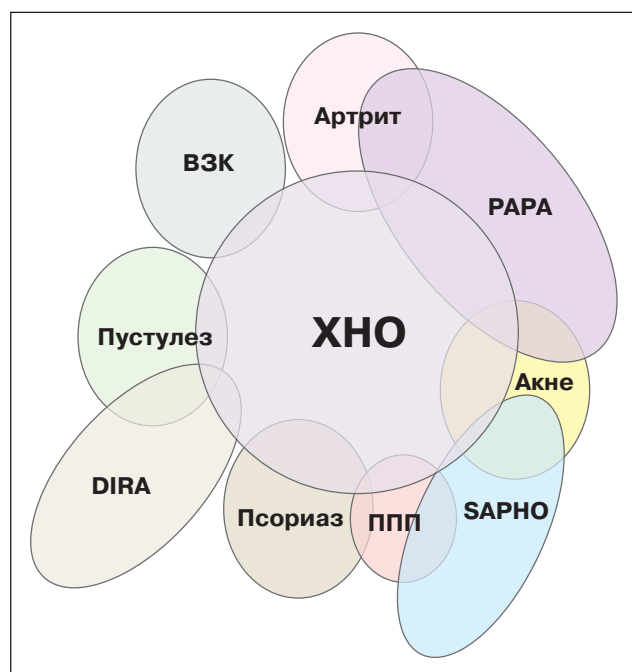
Chronic Non-Bacterial («Sterile») Osteomyelitis in the Practice of Pediatric Rheumatologist, the Contemporary Diagnostic and Treatment Approaches: Literature Review and Own Data Analysis

The article presents the current data on the pathogenesis, features of clinical manifestations, and diagnostics of different variants of chronic non-bacterial («sterile») osteomyelitis (CNO). The inherited forms of the disease, such as syndromes of deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist (DIRA), sterile pyarthrosis with pyoderma gangrenosum and acne (PAPA-syndrome), dyserythropoietic anemia with chronic non-bacterial osteomyelitis (Majeed-syndrome) are described. The pathogenesis of CNO and related diseases is based on hyperproduction of proinflammatory cytokines, particularly of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . Based on the literature data and our own observations, the recommendations for diagnostics and treatment of CNO are presented.

Key words: chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO), diagnostic criteria, bisphosphonates, tumor necrosis factor- α inhibitors.

(For citation: Kopchak O.L., Kostik M.M., Mushkin A.Yu. Chronic Non-Bacterial («Sterile») Osteomyelitis in the Practice of Pediatric Rheumatologist, the Contemporary Diagnostic and Treatment Approaches: Literature Review and Own Data Analysis. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (1): 33–44. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1498)

Рис. 1. Хронический небактериальный остеомиелит и родственные заболевания



Примечание. XHO — хронический небактериальный остеомиелит; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ППП — ладонно-подошвенный пустулез; DIRA — синдром дефицита антагониста рецептора интерлейкина 1; SAPHO — синдром сочетания синовита, акне, пустулеза, гиперостоза, остеита; РАРА — пустулез, акне, гангренозная пиодермия, артрит. Описание синдромов SAPHO, DIRA, РАРА приведено в разд. «Частные формы XHO».

ВВЕДЕНИЕ

Хронический небактериальный остеомиелит (XHO; англ. chronic non-bacterial osteomyelitis, CNO) — хроническое воспалительное заболевание скелета неинфекционного происхождения неизвестной этиологии с моно- и мультиочаговым поражением, склонное к рецидивированию [1]. Ввиду относительной редкости XHO [2], большинство врачей недостаточно осведомлены о данной патологии. Существенное улучшение знаний о патогенезе XHO в последние годы при явно недостаточном числе отечественных публикаций, принципиальное смещение от хирургических подходов к дифференцированным терапевтическим требует четкого представления о современной тактике его диагностики и лечения.

Целью настоящего обзора было расширить представление практикующих врачей разных специальностей о XHO.

МЕТОДОЛОГИЯ

Источником информации для обзора послужили полнотекстовые публикации в иностранных и отечественных журналах, отобранные по базе данных Национальной медицинской библиотеки США PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и базе данных редких (орфанных) заболеваний Orphanet (<http://www.orphanet/consor/cgi-bin/index.php>) с глубиной ретроспективного поиска 10 лет (2005–2015) при использовании ключевых слов «chronic recurrent multifocal osteomyelitis», «non-bacterial osteomyelitis», «SAPHO-syndrome», «DIRA-syndrome», «Majeed syndrome», «Cherubism», «PAPA-

syndrome». Собственные данные представлены 37 клиническими наблюдениями, 2 из которых описаны в статье.

ИСТОРИЯ

Впервые XHO описан А. Giedion в 1972 г. как «подострый и хронический симметричный процесс» с множественным симметричным лизисом в метафизах трубчатых костей [3]. Патогенез заболевания до конца не известен, однако ввиду частой ассоциации с иммунопатологическими заболеваниями следует предположить наличие в его основе иммунологических нарушений. Наиболее часто встречаются ассоциации XHO с ревматическими болезнями, такими как пальмарно-подошвенный пустулез, псориаз, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), целиакия, акне, генерализованный пустулез, синдром Свита, дизэритропоэтическая анемия, склерозирующий холангит, энтезитассоциированный артрит, ювенильный спондилоартрит, артериит Такаясу, АНЦА-ассоциированный васкулит [4]. Взаимосвязь XHO с патогенетически схожими заболеваниями представлена на рис. 1. Описана отягощенная наследственность по ревматическим и иммунопатологическим заболеваниям среди ближайших родственников пациентов. Так, по данным одного из наиболее репрезентативных исследований, показано, что 50% детей с XHO имели коморбидные аутоиммунные заболевания, а 49% — отягощенный семейный анамнез по этой патологии [5].

ПАТОГЕНЕЗ

В основе патогенеза XHO лежит дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, которые, связываясь с респонс-элементами ряда генов, способны видоизменять их функциональную активность через систему транскрипционных факторов [6]. У пациентов с XHO по сравнению со здоровыми донорами выявлена сниженная спонтанная и стимулированная липополисахаридом продукция интерлейкина (ИЛ) 10 моноцитами периферической крови при повышении отношения ингибитора фактора некроза опухоли (ФНО) α к ИЛ 10 (ФНО α /ИЛ 10) [6, 7]. Также обнаружено высокое содержание ФНО α и ИЛ 6, и показана корреляция уровня ФНО α со степенью клинической активности остеомиелита [4]. К весьма существенным доказательствам роли цитокинового дисбаланса в патогенезе XHO следует отнести результаты серий клинических наблюдений, в которых продемонстрирован положительный клинико-лабораторный эффект применения блокаторов ИЛ 1 и блокаторов ФНО α [8, 9].

В современных исследованиях указано на важную роль инфламмосом (белковых ферментных комплексов, присутствующих в мононуклеарных клетках крови и полисегментоядерных нейтрофилах) в формировании цитокинового дисбаланса [10]. Инфламмосомы содержат белок NLRP3 (Nucleotide-binding oligomerisation domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing), при помощи которого происходит активация фермента каспазы 1 (конвертаза ИЛ 1 β), превращающего неактивную молекулу про-ИЛ 1 β в активную форму [10]. Активация каспазы 1 посредством белка NLRP3 может быть вызвана различными факторами, такими как бактериальные токсины, липополисахариды клеточной стенки микроорганизмов, микрокристаллы моноурата натрия, пирофосфата кальция и т.п. [11]. При наличии активирующей мутации в гене белка NLRP3 данный протеин начинает

обладать избыточной ферментативной активностью как под действием внешних стимулов, так и спонтанно, что приводит к гиперпродукции ИЛ 1 β и является основным механизмом в патогенезе целого класса аутовоспалительных заболеваний [12].

Показано, что содержание мРНК каспазы 1, белков NLRP3, ASC и ИЛ 1 β существенно повышено у пациентов с ХНО как в активной стадии, так и в ремиссии заболевания по сравнению с контрольной группой [13]. У пациентов с активным ХНО также описана избыточная спонтанная и стимулированная продукция ИЛ 1 β и 6, а также гиперэкспрессия основных компонентов инфламасомы и ИЛ 1 β остеокластами из зон воспаления кости [13].

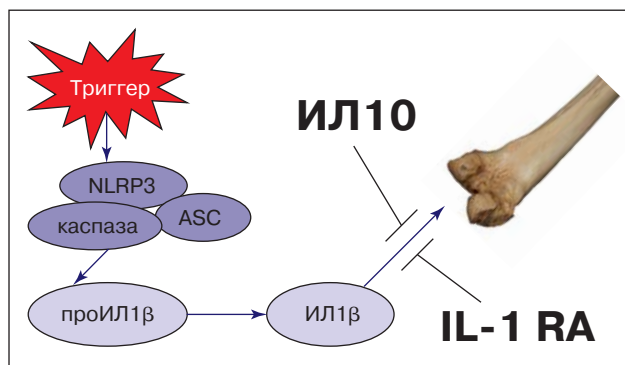
Ряд аутовоспалительных синдромов, связанных с мутациями в генах, оперирующих в ИЛ 1 β -зависимом сигнальном пути, сопровождается наличием ХНО в клинической картине. Важную роль в развитии аутовоспалительного заболевания с поражением костей отводят дефициту антагониста рецептора ИЛ 1 (IL-1RA), продуцируемого моноцитами мономерного гликозилированного белка, принадлежащего семейству ИЛ 1 и кодируемого геном *IL1RN* [14]. Связываясь с рецептором ИЛ 1, антагонист блокирует сигнальную цепочку, финальным эффектом которой является каскадная активация ряда провоспалительных цитокинов, зависящих от ИЛ 1 β (ФНО α , ИЛ 6, интерферон γ). У мышей, лишенных IL-1RA, наблюдали чрезмерную воспалительную реакцию и спонтанное воспаление суставов [14]. Таким образом, IL-1RA является мощным физиологическим противовоспалительным цитокином, участвующим в механизмах саногенеза, требующих купирования воспалительной реакции. Авторы, установившие у нокаутных по гену ИЛ 10 мышей гиперэкспрессию ИЛ 1 в зонах костных эрозий, считают, что они связаны со способностью ИЛ 1 активировать остеокластогенез, а также активность остеокластов [15]. На рис. 2 представлена взаимосвязь основных патогенетических путей, приводящих к развитию асептического воспаления в кости.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выраженность клинической картины зависит от пораженного отдела скелета (локализация, число очагов, длительность процесса), а также клинических проявлений сопутствующего иммунопатологического заболевания. По характеру течения ХНО выделяют моно- и мультифокальные формы, каждая из которых может быть как рецидивирующей, так и моноциклической [16]. С современной точки зрения, термин ХНО более правильно отражает основные проблемы заболевания (хроническое, длительное), «стерильное» (небактериальное) воспаление кости, чем традиционно использовавшееся до последнего времени понятие «хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит» (chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO). Установлено, что часть пациентов имеют монофокальное поражение, а присоединение последующего очага, равно как и рецидив имеющегося, может произойти спустя годы или не произойти вовсе [16].

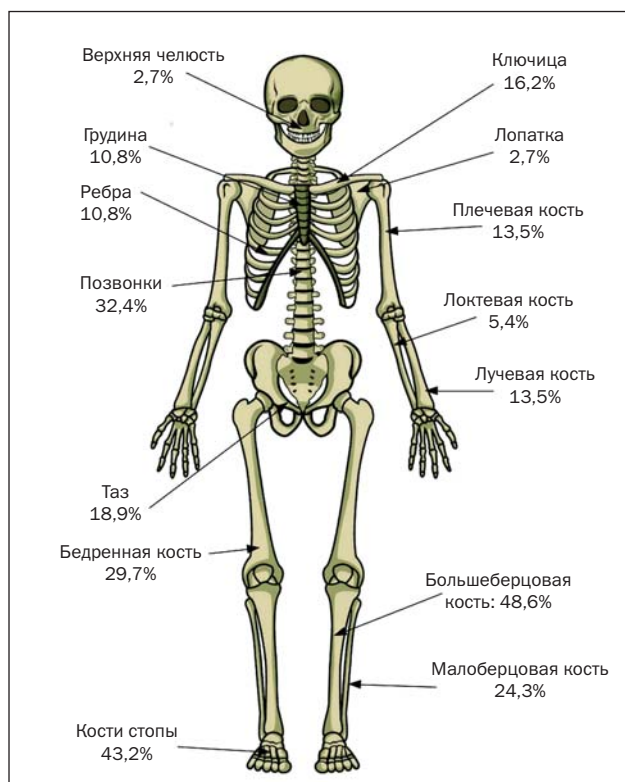
Авторы, анализирующие частоту поражения различных сегментов скелета при ХНО, отмечают преобладание деструкции метаэпифизарных отделов длинных трубчатых костей, ключицы и тел позвонков, значительно реже — нижней челюсти, костей таза, запястья, фаланг пальцев кистей и стоп [17]. Наши собственные данные лишь частично подтверждают эти сведения (рис. 3), однако мы

Рис. 2. Основные патогенетические механизмы развития асептического воспаления в кости



Примечание. NLRP — 3-Nucleotid-binding oligomerisation domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing (3-нуклеотид, содержащий лейциновые повторы, пириновый домен и домен олигомеризации, другое название — криопирин); ASC — Apoptosis associated speck-like protein containing (белок, участвующий в апоптозе, содержащий CARD-домен); IL-1RA — антагонист рецептора ИЛ 1; про-ИЛ 1 β — проинтерлейкин 1 β ; ИЛ 1 β — интерлейкин 1 β ; ИЛ 10 — интерлейкин 10.

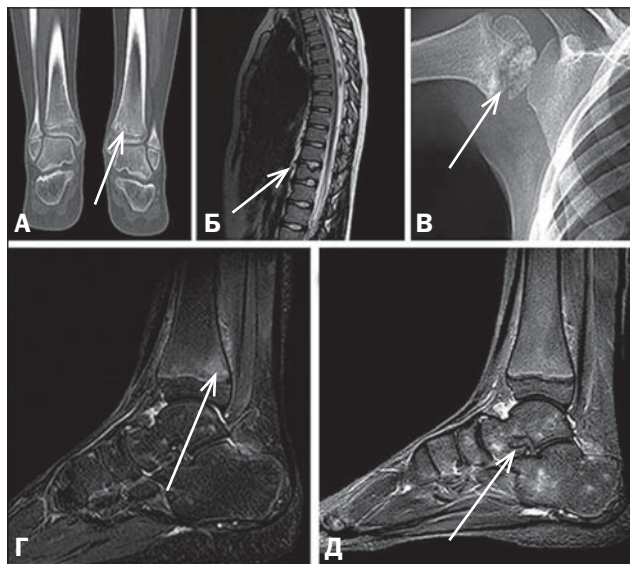
Рис. 3. Частота поражения разных отделов скелета при хроническом небактериальном остеомиелите (собственные данные)



считаем важным акцентировать внимание на возможности поражения практически любого отдела скелета (данные представлены на выборке из 37 пациентов).

Клинические признаки ХНО типичны для воспалительных поражений скелета и характеризуются, прежде всего, местными изменениями. Основным симптомом заболевания — боль разной степени выраженности, от постоянной неинтенсивной до выраженной, иногда острой, «стреляющей». Метаэпифизарные поражения трубчатых костей могут протекать с клинической картиной артрита и нарушением функции сустава. При вертебральных

Рис. 4. Лучевые изменения у пациентов с хроническим небактериальным остеомиелитом (собственные данные, изменения указаны стрелкой)



Примечание. А — КТ дистальных отделов голени (зона субхондральной эрозии и остеосклероза дистального метафиза большеберцовой кости); Б — МРТ грудного отдела позвоночника (протрузия краниальной и каудальной замыкательной пластинки тела позвонка ThX); В — рентгенограмма плечевого сустава (локальное расширение эпифизарной зоны роста с контактным склерозом); Г, Д — МРТ голеностопного сустава и костей стопы (трабекулярный отек костного мозга заднего отдела дистального эпифиза большеберцовой кости); Д — кистовидная перестройка таранной кости, синовит голеностопного сустава.

поражениях в зависимости от пораженного отдела боль провоцируется двигательной активностью, глубоким вдохом, поворотами головы и туловища и связана с нарушениями опорности пораженного(ых) позвонка(ов), нередко протекающими по типу «патологических переломов». Поражения поясничных позвонков и костей таза могут напоминать картину сакроилеита. Общая реакция (прежде всего, симптомы интоксикации) при ХНО выражена весьма умеренно, а температурная реакция, чаще субфебрильная, отмечается лишь у 1/3 пациентов [18].

Изменения в клиническом анализе крови у больных ХНО варьируют от практически нормальной картины до выраженной лабораторной воспалительной активности в виде анемии, лейкоцитоза, тромбоцитоза, повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации С-реактивного белка (СРБ). Следует отметить, что около половины пациентов имеют минимальные воспалительные изменения в гемограмме, что существенным образом отличает их от больных инфекционным остеомиелитом.

ДИАГНОСТИКА

Лучевая визуализация имеет наибольшее значение в диагностике ХНО. При подозрении на ХНО наиболее информативной в настоящее время считают магнитно-резонансную томографию (МРТ) всего тела (total body MRI), которую проводят для идентификации очагов измененного МР-сигнала [19], обычно описываемых как «отек костного мозга в сочетании с деструктивными изменениями» [20]. Следует помнить, что отек костного мозга может встречаться и при других состояниях, например

при артритах (энтезитассоциированном, ревматоидном, псориатическом), а также при инфекционном неспецифическом остеомиелите, в то время как очаговые деструкции костей имеют место при первично-хронических остеомиелитах, в т.ч. специфических (туберкулезных), и метастазах опухолей [21]. При невозможности выполнения МРТ в режиме «total body» для выявления участков повышенного костного метаболизма выполняют радиоизотопное сканирование скелета — остеосцинтиграфию [3]. Недостатком остеосцинтиграфии является невозможность обнаружить так называемые клинически немые очаги — участки деструкции, не сопровождаемые повышением костного метаболизма, что определяет более высокую чувствительность МРТ в сравнении с радиоизотопным сканированием.

Методом выбора для детальной оценки деструктивных изменений в костях считают прицельную компьютерную томографию (КТ) пораженных участков скелета [22]. При анализе КТ обращают внимание на наличие участков измененной костной плотности (разрежения, деструкции), зону остеосклероза по периферии очага, гиперпластическую реакцию надкостницы, сужение костномозгового канала [23]. Чувствительность стандартной рентгенографии для оценки костной деструкции в сравнении с КТ значительно ниже, однако этот метод продолжают использовать в случае невозможности применения более современных методов лучевой визуализации.

Основные варианты лучевых изменений у пациентов с ХНО представлены на рис. 4.

Иммунологические исследования

Специфических маркеров аутоиммунного процесса при ХНО не существует, однако возможно повышение содержания антинуклеарного фактора, особенно при наличии сопутствующего ревматического заболевания, а также позитивность по HLA-B27-антигену у детей с сопутствующим энтезитассоциированным артритом, псориатическим артритом и воспалительным заболеванием кишечника. Концентрация иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), компонентов комплемента (C₃, C₄), как правило, находится в пределах нормы либо повышена, ревматоидный фактор отрицательный, возможно повышение уровня ФНО α в сыворотке крови.

Доказательство (верификация) хронического небактериального остеомиелита

Основным доказательством наличия у пациента ХНО является верификация воспалительного характера изменений в костной ткани при подтверждении отсутствия локального инфекционного процесса путем бактериологического исследования крови и содержимого из очага деструкции [1]. Именно поэтому проведение биопсии костной ткани является необходимым и должно быть выполнено всем пациентам с целью исключения как онкологического заболевания, так и инфекционного, чаще специфического поражения (туберкулез, грибковая инфекция), имитирующих клиническую картину ХНО [24]. При планировании костной биопсии у детей предпочтение должно отдаваться малоинвазивным методикам (трепанбиопсии). В морфологической картине чаще определяется дезорганизация костных балок (уменьшение их числа), инфильтрация костной ткани лимфоцитами, иногда в сочетании с полиморфно-ядерными нейтрофилами. На поздних стадиях отмечается замещение разрушенных костных балок соединительной тканью с формировани-

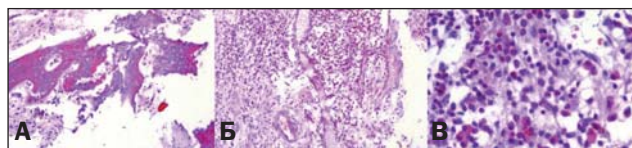
Таблица 1. Диагностические критерии хронического небактериального остеомиелита (по A. Jansson и соавт., 2007)

Большие критерии	Малые критерии
<ul style="list-style-type: none"> Разрежение, деструкция костной ткани, остеолитизис, остеосклероз костей, периостальная реакция, выявляемые при рентгенологических исследованиях Мультифокальные поражения скелета Папуло-пальмарный пустулез или псориаз Отрицательный результат посевов крови и содержимого, полученного при биопсии кости 	<ul style="list-style-type: none"> Общее самочувствие страдает незначительно Нормальные показатели крови или незначительные изменения СРБ и СОЭ Длительность заболевания более 6 мес Гиперостоз Ассоциированные аутоиммунные заболевания кроме папуло-пальмарного пустулеза или псориаза Отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям, аутовоспалительным заболеваниям или ХНО
<i>NB! Для постановки диагноза ХНО достаточно 2 больших критериев или 1 большого в сочетании с 3 малыми критериями</i>	

Таблица 2. Балльная шкала диагностики хронического небактериального остеомиелита (по A. Jansson и соавт., 2009)

Симптомы	Баллы
Отсутствие изменений в анализе крови	13
Симметричность поражения	10
Очаги с краевым склерозом	10
Отсутствие лихорадки	9
Поражение позвонков, ключицы, грудины	8
Наличие не менее 2 очагов, подтвержденных рентгенологически	7
СРБ ≥ 10 мг/л	6
Максимальный показатель	63
Число баллов, необходимых для диагностики ХНО	≥ 39

Рис. 5. Тело позвонка ребенка 9 лет с ХНО (материал СПбНИИФ, морфолог Т.А. Новицкая)



Примечание. А — дистрофические и некротические изменения костной ткани: окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б — фиброзированный костный мозг с инфильтрацией: окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$. В межкостных ячейках фиброзированный липоидный костный мозг с умеренной очаговой лимфоплазмацитарной инфильтрацией, в которой присутствуют эозинофильные и единичные нейтрофильные лейкоциты; В — состав клеточного инфильтрата: лимфоциты, плазматические клетки, эозинофильные лейкоциты, единичные нейтрофильные лейкоциты, окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

ем участков костного фиброза [25, 26]. Гистологические изменения представлены на рис. 5.

Алгоритм диагностики хронического небактериального остеомиелита

Несколькими группами авторов предложены критерии и алгоритмы, среди которых оптимальный, на наш взгляд, сформулирован A. Jansson и соавт. [4], определивший следующие критерии и решающее правило для постановки диагноза ХНО (табл. 1).

Этим же авторами несколько позже предложена балльная оценка симптомов, позволяющая диагностировать ХНО (табл. 2) [27].

Осложнения ХНО зависят от возраста дебюта, числа и локализации очагов, наличия сопутствующего иммунопатологического заболевания, времени постановки диагноза, правильности терапевтической тактики, а также ответа пациента на проводимую терапию (табл. 3) [28].

Таблица 3. Осложнения хронического небактериального остеомиелита (по S.H. Stern и соавт., 2013)

<ul style="list-style-type: none"> Патологические переломы Деформация конечностей Деформации позвоночника: кифоз, сколиоз, кифосколиоз Костные разрастания/гиперостоз Задержка осевого роста, ведущая к укорочению отдела (сегмента) скелета Локальная задержка (асимметрия) роста, ведущая к деформации отдела (сегмента) скелета
--

Дифференциальная диагностика хронического небактериального остеомиелита

Поскольку ХНО является диагнозом исключения, требуется широкий круг диагностических тестов и инструментальных методов исследования, позволяющих исключить схожие состояния. Заболевания, требующие дифференциации с ХНО, представлены в табл. 4.

Частные формы хронического небактериального остеомиелита

SAPHO-синдром (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis)

SAPHO-синдром — ближайший аналог, а по мнению некоторых авторов, — эквивалент ХНО у взрослых [29]. Это заболевание неизвестной этиологии с аутовоспалительным механизмом, поражающее кожу и кости. Преимущественно наблюдается у взрослых, но может встречаться и в детском возрасте. Кожными признаками синдрома SAPHO являются пальмарно-подошвенный пустулез, акне, псориаз. Реже встречаются кожное поражение в виде гангренозной пиодермии и гнойного гидраденита. Костные изменения при SAPHO-синдроме характерны для CRMO, да и сам ХНО часто ассоциирован с патологическими состояниями, входящими в структуру

Таблица 4. Дифференциальная диагностика хронического небактериального остеомиелита

Монофокальные формы	Мультифокальные формы
<ul style="list-style-type: none"> • Инфекционный неспецифический остеомиелит • Специфический (туберкулезный) остеомиелит (остит) • Доброкачественные и злокачественные костные новообразования • Переломы костей и их последствия • Фиброзно-кортикальный дефект • Костные кисты • Остеохондропатии • Ювенильный артрит 	<ul style="list-style-type: none"> • Генерализованные специфические инфекции с костными поражениями (бруцеллез, сифилис, туберкулез) • Лейкоз • Метастазы опухолей в кость • Гистиоцитоз • Гипофосфатазия • Остеопетроз • Асептические некрозы • Ювенильный артрит • Скелетные дисплазии

SAPHO-синдрома [28]. Костно-суставные симптомы синдрома SAPHO могут предшествовать дерматологическим: чаще в патологический процесс вовлекается передняя грудная стенка и позвонки, преимущественно грудного отдела; нередко встречается сакроилеит, что роднит SAPHO-синдром с такими ревматическими болезнями, как анкилозирующий спондилоартрит и псориатический артрит. У взрослых вовлечение в патологический процесс длинных трубчатых костей встречается редко, тогда как у детей часто отмечают изменения в большеберцовых и бедренных костях [29]. Диагностические критерии синдрома SAPHO представлены в табл. 5 [29], а его дерматологические проявления — на рис. 6.

В литературе встречаются данные о возможном развитии воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с синдромом SAPHO [30].

В лечении синдрома SAPHO используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), метотрексат (МТ), глюкокортикоиды (ГК), колхицин, сульфасалазин (ССЗ), ингибиторы ФНО α [31], а также бисфосфонаты (БФ) [32]. Однако в литературе также встречаются описания парадоксального развития кожных проявлений синдрома SAPHO у пациентов, получающих терапию ингибиторами ФНО α (этанерцепт, инфликсимаб) [33].

Наследственные формы хронического небактериального остеомиелита

ХНО может быть компонентом нескольких наследственных аутовоспалительных заболеваний, таких как синдромы DIRA, PAPA, Majeed, в основе патогенеза которых лежит неконтролируемая гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ 1.

Синдром Маджида (Majeed syndrome)

Синдром Маджида (OMIM 609628) — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с мутацией в гене *LPIN2*. Основными

признаками болезни являются воспалительное поражение костей (хронический мультифокальный остеомиелит) и дизэритропоэтическая анемия, которые часто сочетаются с лихорадкой и нейтрофильным дерматозом (синдром Свита). Характерно раннее начало заболевания, как правило, в возрасте от 3 нед до 19 мес. Клинические признаки — эпизоды лихорадки, интенсивной боли в костях, отека пораженного отдела скелета. Обычно поражаются метафизы длинных трубчатых костей, рентгенологические признаки появляются не ранее чем через 3–5 мес от начала заболевания. Атаки заболевания длятся 2–4 сут и рецидивируют каждые 2–4 нед. Выраженность этих симптомов может варьировать у разных пациентов. Дизэритропоэтическая анемия может иметь разную степень тяжести (концентрация гемоглобина колеблется от 40 до 105 г/л), однако наблюдается у всех пациентов. Гематологические признаки заболевания проявляются на первом году жизни [34]. Диагноз, в первую очередь, устанавливают клинически; с целью верификации может быть использовано молекулярно-генетическое исследование для поиска мутаций в гене *LPIN2*, однако отрицательный результат генетического типирования не может быть критерием, исключающим заболевание.

Синдром DIRA (Deficiency of Interleukine-1 Receptor Antagonist syndrome)

Синдром DIRA (OMIM 612852) — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное

Рис. 6. Дерматологические проявления SAPHO-синдрома (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis; собственные наблюдения)



Примечание. На рисунке видно акне.

Таблица 5. Диагностические критерии SAPHO-синдрома

Критерии соответствия	<ul style="list-style-type: none"> • Костно-суставные проявления (синовит, гиперостоз или остит передней грудной стенки, гиперостоз или остит других областей, спондилит или спондилодисцит), сочетающиеся с акне, гнойным гидраденитом • Костно-суставные проявления (синовит, гиперостоз или остит, спондилит или спондилодисцит), сочетающиеся с пальмарно-плантарным пустулезом • Гиперостоз (передней грудной стенки, конечностей, позвоночника) в сочетании или без дерматоза • ХНО осевого или периферического скелета с/без дерматоза
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"> • Гематогенный остеомиелит • Артрит инфекционной этиологии • Пальмарно-подошвенный пустулез инфекционной этиологии • Пальмарно-подошвенная кератодермия • Диффузный идиопатический гиперостоз
NB! Для постановки диагноза SAPHO-синдрома достаточно наличие как минимум 1 диагностического критерия из 4 при отсутствии критериев исключения	

дефицитом антагониста рецептора ИЛ 1. Заболевание дебютирует уже в неонатальном периоде с клинической картины генерализованного пустулеза, остейта с периоститом, язвенного поражения слизистых оболочек полости рта и системным воспалением. Генез заболевания связан с мутацией в гене *IL1RN*, который кодирует антагонист рецепторов ИЛ 1 (о его роли более подробно написано выше в разд. «Патогенез»). При лабораторных исследованиях отмечают гиперлейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ и весьма значимое повышение концентрации СРБ. Лихорадка является типичным клиническим симптомом, однако в некоторых случаях может развиваться позднее. Поражение опорно-двигательного аппарата в виде остейта множественной локализации присоединяется через несколько недель после манифестации кожного поражения и представлено болью в костях при движении. Поражение костей выражено мультифокальным остеомиелитом, остеоллизисом, периоститом. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются длинные трубчатые кости, тела позвонков, ключицы, передние концы ребер. Посевы, взятые с кожи, из костей и крови, стерильны, а антибактериальная терапия оказалась неэффективной, как и использование в лечении данного синдрома ГК и МТ. Имеются данные о применении искусственно синтезированного антагониста рецептора ИЛ 1 — препарата анакинры [34].

Херувизм

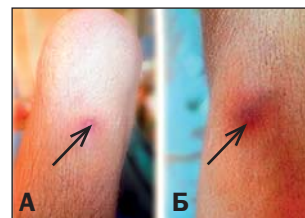
Херувизм — аутосомно-доминантное аутовоспалительное заболевание костей верхней и нижней челюсти. Клиническим признаком херувизма является отечность щек, возникающая в результате двустороннего симметричного утолщения только нижней челюсти или обеих челюстей. Название заболевание получило из-за сходства больных с херувимами, которых изображали на полотнах в эпоху Ренессанса. В основе патогенеза заболевания лежат 2 механизма: высокая активность макрофагов, приводящая к повышению содержания ФНО α с последующим развитием воспаления, и активация остеокластов, приводящая к резорбции костей с формированием больших многокамерных кист, содержащих остеокласты и окруженных реактивной гиперплазией костной ткани. В 2001 г. обнаружено 3 мутации в гетерозиготном состоянии в гене *SH3BP2*, которые ответственны за развитие херувизма. Мутация в гене *SH3BP2* приводит к увеличению скорости фосфорилирования белков остеокластов, что ведет к росту их числа, функциональной активности и в результате к неконтролируемой резорбции костной ткани верхней и нижней челюсти. Херувизм трудно поддается лечению. Описаны единичные попытки лечения пероральными БФ и ингибиторами ФНО α (адалimumаб) [35].

РАРА-синдром (*Pustulosis, Acne, Pyoderma gangrenosum, Arthritis*)

РАРА-синдром, или синдром стерильного гнойного артрита, гангренозной пиодермии и акне, относится к редким аутосомно-доминантно наследуемым аутовоспалительным заболеваниям, обусловленным мутацией в гене *PSTPIP1*. Функция этого гена мало изучена, но показана его способность участвовать в регуляции ИЛ 1β и связываться с белком пиринном (данный белок, ответственен за развитие другого аутовоспалительного заболевания — семейной средиземноморской лихорадки) [36].

Клинически синдром характеризуется асептическим воспалением кожи и суставов, обычно дебютирует в раннем детском возрасте и осложняется выраженными косметическими дефектами после перенесенных очагов гнойного воспаления, а также формированием послеоперационных рубцов, заживающих через вторичное натяжение. Кожные проявления вариа-

Рис. 7. Кожные проявления РАРА-синдрома



Примечание. А, Б — рецидивирующие абсцессы (стрелки) на разных стадиях формирования (собственные наблюдения).

бельны и могут быть представлены пустулезными элементами с последующим изъязвлением, рецидивирующими стерильными абсцессами, гангренозной пиодермией. Возникновение элементов может быть спонтанным или провоцироваться вакцинацией или минимальной травмой. Акне и гангренозная пиодермия возникают, как правило, в препубертатном периоде и персистируют в старшем возрасте. Особенностью заболевания является наличие так называемых неполных форм, а также то, что полная картина РАРА-синдрома может разворачиваться спустя годы после манифестации первого симптома. Несмотря на то, что воспалительное поражение скелета (остейт/остеомиелит) не входит в аббревиатуру заболевания, оно описано у большого числа пациентов по мере изучения данного синдрома. Суставной синдром протекает в виде рецидивирующего артрита с высоким уровнем нейтрофильных лейкоцитов в синовиальной жидкости (так называемая псевдосептическая синовиальная жидкость). Заподозрить заболевание можно не только по клинической картине (рецидивирующее течение очагов гнойного воспаления) в сочетании с отрицательными результатами бактериологического исследования отделяемого, но и по факту отсутствия эффекта от антибактериальной терапии. Вискозэффективны ГК и блокаторы ИЛ 1, применение которых может также рассматриваться в качестве диагностического теста. Заболевание также можно подтвердить методами молекулярно-генетического типирования, направленными на поиск мутаций в гене *PSTPIP1*. Лабораторно у пациентов с РАРА-синдромом регистрируют лейкоцитоз, повышение острофазовых маркеров воспаления (СОЭ и СРБ), продукции ИЛ 1 и ФНО α [29]. В терапии РАРА-синдрома используют ГК, в т. ч. их введение в сустав при суставных проявлениях после пункции с эвакуацией синовиального выпота. При этом предварительно обязательно должна быть доказана стерильность синовиальной жидкости.

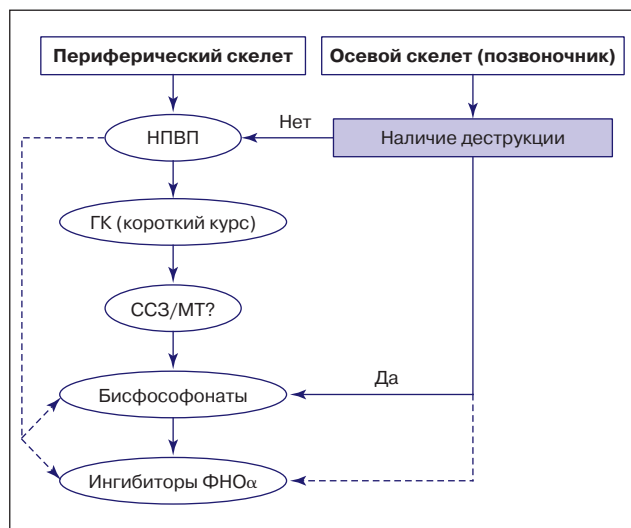
Имеются сообщения об успешном применении ингибиторов ФНО α и антагониста рецептора ИЛ 1 анакинры [37].

Клинические признаки РАРА-синдрома приведены на рис. 7.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО НЕБАКТЕРИАЛЬНОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Разработка терапевтических подходов к лечению ХНО сохраняет постоянную актуальность в связи с расширяющимися данными о патогенезе заболевания. Наиболее применимый протокол, который мог бы быть рекомендован, представлен на рис. 8. Схемы выбора терапии зависят от вовлечения в патологический процесс позвоночника и степени выраженности связанного с ним болевого синдрома.

Рис. 8. Алгоритм терапии пациентов с хроническим небактериальным остеомиелитом



Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ГК — глюкокортикоиды; ССЗ — сульфасалазин; МТ — метотрексат (пунктиром показаны альтернативные терапевтические пути); ? — эффективность не доказана.

Общие принципы терапии хронического небактериального остеомиелита

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП являются не только препаратами первой линии терапии, но и неотъемлемой составляющей при использовании в комбинированном лечении. Чаще в лечении ХНО применяют напроксен в дозе 10–15 мг/кг в сут в течение продолжительного периода, в среднем от 12 до 25 мес [38].

По данным немецкого регистра CRMO, терапия напроксеном в дозе 15 мг/кг в течение года уменьшала в 2,5–4 раза число клинических и радиологических очагов, основные показатели активности заболевания [39]. По данным А. Borzutzky и соавт. [5], ожидаемая эффективность НПВП составила 57%, что оказалось существенно выше, чем наши данные, составившие только 39% [40].

Индометацин назначают в дозе 1,5–2,5 мг/кг в сут. Наличие у индометацина таких эффектов, как подавление остеосклероза и воспаления за счет ингибирования синтеза простагландинов, позволило эффективно использовать его в лечении ХНО и зачастую делает препаратом выбора именно его, особенно при наличии вертебрального поражения [41].

Возможно использование и других препаратов из класса НПВП, таких как диклофенак, нимесулид, ибупрофен, особенно в случаях невертебрального (периферического) поражения при наличии содружественного артрита, однако приоритет все равно остается за индометацином и напроксеном.

Глюкокортикоиды

ГК в виде короткого, продолжительностью 2–3 нед, курса в стартовой дозе 2 мг/кг способны быстро купировать воспаление в кости, болевой синдром, лихорадку, нормализовать показатели активности. По данным А. Borzutzky и соавт., ожидаемая эффективность ГК составила 95%, однако наш опыт показывает, что вскоре после окончания короткого курса возможен очередной рецидив. Для применения ГК необходима

максимальная уверенность в диагнозе, т.к. в случае ошибки, особенно при опухолевом процессе, их применение чревато видоизменением не только клинической, но и морфологической картины (лекарственный патоморфоз), что приводит к поздней диагностике заболевания, ошибочно расцененного как ХНО. В связи с вышеперечисленным мы не рекомендуем широкое применение ГК в терапии ХНО.

Болезньмодифицирующие противоревматические препараты: метотрексат и сульфасалазин

ССЗ — препарат, с успехом применяющийся в терапии патогенетически близких патологических состояний, таких как анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, энтезитассоциированный вариант ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), воспалительное заболевание кишечника. По данным немецкого регистра CRMO (Н. Girschick), терапия ССЗ весьма эффективна, может использоваться при нетяжелых вариантах ХНО, протекающих без поражения позвоночника, особенно в случаях ассоциации ХНО с вышеописанными заболеваниями, поддающимися терапии ССЗ [42]. В исследовании А. Borzutzky и соавт. ожидаемая эффективность ССЗ составила 66% [5]. МТ с успехом применяют для лечения ревматоидного артрита, ЮИА, псориаза и псориатического артрита у взрослых и детей, однако патогенез ревматоидного артрита и суставных форм ЮИА несколько отличается от патогенеза ХНО, в связи с чем, по нашему мнению, а также по мнению проф. Н. Girschick, терапия МТ очень избирательна. Часть пациентов при наличии сопутствующего артрита хорошо отвечают на применение МТ, тогда как другие, подобно пациентам с энтезитассоциированным вариантом ЮИА, не реагируют на эту терапию. Наилучший эффект от применения МТ показан в единственном исследовании А. Borzutzky и соавт., где ожидаемая эффективность МТ составила 91% [5]. Мы рекомендуем применение МТ у пациентов с ХНО в сочетании с артритом, а также при проведении комбинированной терапии с ингибиторами ФНО α.

Бисфосфонаты

БФ — группа препаратов, применяемых для лечения остеопороза и ряда других метаболических заболеваний скелета, а также для предотвращения костной деструкции при костных метастазах злокачественных опухолей. Основной механизм действия БФ — подавление процессов резорбции костной ткани остеокластами [43]. Также известно, что БФ обладают противовоспалительным эффектом (механизм не установлен). Показана эффективность БФ в терапии анкилозирующего спондилита [44]. Наиболее изученным препаратом из группы БФ, используемым в терапии ХНО, является памидроновая кислота. В последние годы наметилась тенденция к уменьшению сроков и кумулятивных доз памидроновой кислоты в лечении ХНО. При невертебральном поражении большинство экспертов предлагает ограничить ее применение схемой «3–3–3», что означает ее использование в течение 3 дней в дозе 1 мг/кг в сут (не более 60 мг на введение) 3 курсами, повторяющимися через 3 мес (всего 9 инфузий). При вертебральном поражении рекомендуется проведение таких трехдневных курсов каждые 3 мес на протяжении 12–18 мес. В большинстве случаев терапия памидроновой кислотой

при невертебральном поражении проводится при неэффективности лечения НПВП, ГК, болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами, тогда как при поражении позвоночника БФ в сочетании с НПВП являются терапией первой линии. Лечение БФ имеет ряд преимуществ: сравнительно небольшая стоимость, быстрота наступления эффекта, выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие. Однако, как и у любого лекарственного средства, у БФ есть свои недостатки, что ограничивает их широкое применение в педиатрической практике. К основным недостаткам БФ следует отнести длительную (иногда > 10 лет) персистенцию БФ в кости, наличие транзиторной гипокальциемии, развитие вторичной хрупкости кости при длительном применении, торможение линейного роста при использовании в больших дозах, отсутствие педиатрических показаний. В связи с тем, что БФ сохраняются в кости годы и в небольших дозах длительно поступают в системный кровоток, обсуждается вопрос о безопасности применения БФ у девочек-подростков в отношении возможных рисков проникновения через плаценту и воздействия на скелет плода при наступлении беременности. Негативное влияние БФ на формирование скелета плода показано в исследованиях на животных, в отношении человека в доступной литературе имеются результаты 2 метаанализов, свидетельствующих о его безопасности: в метаанализе 1950–2008 гг. описан 51 случай [45], а в метаанализе 1945–2014 гг. — 65 случаев применения БФ во время беременности [46]. Ни в одном из случаев не описано скелетных аномалий, однако это требует дальнейшего пристального внимания.

В связи с возможным развитием транзиторной гипокальциемии после инфузии памидроносовой кислоты рекомендуется введение препаратов кальция, а также дотация кальция и витамина D в возрастных дозировках для предотвращения развития остеопении.

Ингибиторы ФНО α

Применение ингибиторов ФНО α — этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба — при ХНО является сравнительно новым и, по всей видимости, успешным терапевтическим направлением. Поскольку известно о положительном эффекте ингибиции этого цитокина, были сделаны попытки применения ингибиторов ФНО α , которые оказались эффективными также в отношении ХНО [47]. В настоящее время их часто рассматривают как последнюю ступень в терапии ХНО, однако существуют предложения по более раннему их применению, например, минуя фазу применения БФ. Ингибиторы ФНО α в лечении ХНО могут быть скомбинированы с НПВП, ГК, болезньюмодифицирующими противоревматическими препаратами и даже БФ (при тяжелом деструктивном поражении позвоночника). В настоящее время одним из актуальных вопросов в терапии ХНО является вопрос этапности применения БФ и ингибиторов ФНО α , а также возможного применения ингибиторов ФНО α вместо БФ. При сравнении БФ и ингибиторов ФНО α следует отметить такие положительные эффекты последних, как мощный противовоспалительный и анальгетический эффект, отсутствие костной резорбции, опосредованного угнетения остеосинтеза и вторичной хрупкости кости. Ингибиторы ФНО α официально разрешено использовать в педиатрии у пациентов с ЮИА, псориазом и псориатическим артритом, при которых возможно сочетанное поражение скелета, в т. ч. ХНО. Из минусов лечения инги-

биторами ФНО α следует отметить высокую стоимость лечения, а также риск развития инфекционных осложнений, в т. ч. туберкулеза. Не до конца решен вопрос о риске онкологической безопасности.

По нашим данным, результаты применения БФ и ингибиторов ФНО α обладают примерно одинаковой эффективностью (83% для БФ и 89% — для ингибиторов ФНО α), однако следует отметить, что ингибиторы ФНО α использовались не только вместо БФ, но и в случаях неэффективности либо недостаточной эффективности БФ: таким образом, терапия ингибиторами ФНО α представляется более эффективной [5]. По данным A. Borzutzky, ожидаемая эффективность для них составляет 91% [5].

Хирургические аспекты лечения хронического небактериального остеомиелита

Хирургические методы должны обязательно применяться при ХНО на стадии диагностики заболевания [48] и значительно реже — в случае развития его ортопедических осложнений.

В качестве диагностической манипуляции при выявлении деструктивного очага в кости проводят биопсию, отдавая предпочтение наименее инвазивному варианту — чрескожной закрытой трепанбиопсии кости, используя для этого специальные костные иглы типа Yamshidi. Биопсию выполняют под рентгенологическим контролем (С-дуга), оптимальным является использование КТ-навигации. Корректный лучевой контроль и четкое понимание анатомических особенностей зоны поражения позволяют получить информативный материал практически из всех труднодоступных отделов скелета, в т. ч. из позвонков. Биопсийный материал подвергают комплексному бактериологическому (культуральному и молекулярно-генетическому) и морфологическому (цитологическому, гистологическому и иммуногистохимическому) исследованию для исключения инфекционной и опухолевой этиологии заболевания. При неинформативных результатах морфологического исследования полученной при чрескожной трепанбиопсии костной ткани выполняют открытую биопсию очага поражения с последующим бактериологическим и морфологическим исследованием материала [49].

Хирургическое лечение показано при тяжелых ортопедических осложнениях ХНО: при поражении позвоночника они могут сопровождаться развитием деформации либо стойким болевым синдромом, обусловленным не только собственно деструкцией, сколько патологическим переломом с сегментарной нестабильностью позвоночника. Операция в этом случае является лечебно-диагностической и направлена на удаление разрушенного тела позвонка, восстановление опорности позвоночника и коррекцию деформации.

При отсутствии признаков сегментарной нестабильности и деформации позвоночника ведение вертебрального синдрома может ограничиваться использованием ортеза, при этом симптоматика купируется на фоне общей терапии заболевания [42].

СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

В качестве наглядного примера приводим 2 из 37 собственных клинических наблюдений детей с ХНО.

Клинический пример № 1

Пациент Т., 1999 г.р. Болен с января 2009 г., когда впервые после незначительной травмы нижней трети голени появились жалобы на боль в этой области

при ходьбе, отечность в области голеностопного сустава. Обследован в хирургическом отделении стационара по месту жительства, где поставлен диагноз: «Подострый остеомиелит правой большеберцовой кости». На рентгенограмме: очаги деструкции в метаэпифизе правой большеберцовой кости. На МСКТ области правого голеностопного сустава: очаги деструкции в переднелатеральных отделах дистального метафиза большеберцовой кости, очаги $7 \times 7 \times 11$ мм со склеротическим ободком, $10 \times 13 \times 12$ мм — с костным секвестром до 4 мм (см. рис. 4, А). При проведении биопсии получены данные о течении хронического воспалительного процесса небактериальной природы. Исключен специфический процесс, гематогенный остеомиелит, онкопатология. Впервые для уточнения диагноза обследован в ревматологическом отделении СПбГПМА (Санкт-Петербург) в марте 2009 г. Анализы крови — без воспалительной активности. Антинуклеарный фактор отрицательный. Маркер резорбции костной ткани (β -cross-laps) 0,8 нг/мл (норма 0,2–1,2 нг/мл). На основании данных анамнеза и результатов обследования поставлен диагноз: «Хронический неспецифический остеомиелит правой большеберцовой кости». Пациент получал диклофенак в дозе 50 мг 2 раза/сут (3 мес), кальция карбонат (500 мг) в комбинации с колекальциферолом (200 МЕ) по 1 таблетке 2 раза/сут. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии после курса НПВП определялась положительная динамика в виде восстановления кортикального слоя, отсутствия секвестра большеберцовой кости. В течение 2 лет после окончания курса лечения НПВП зарегистрирована безмедикаментозная ремиссия. Обострение процесса произошло через 2 года от дебюта, в апреле 2011 г., характеризовалось болью и отечностью голеностопных суставов и по клинической картине напоминало артрит. По данным рентгенографии определялась зона разрежения кости в метаэпифизах большеберцовых костей, окруженная зоной склероза. На УЗИ голеностопных суставов: утолщение мягких тканей правой голени. Повторный курс

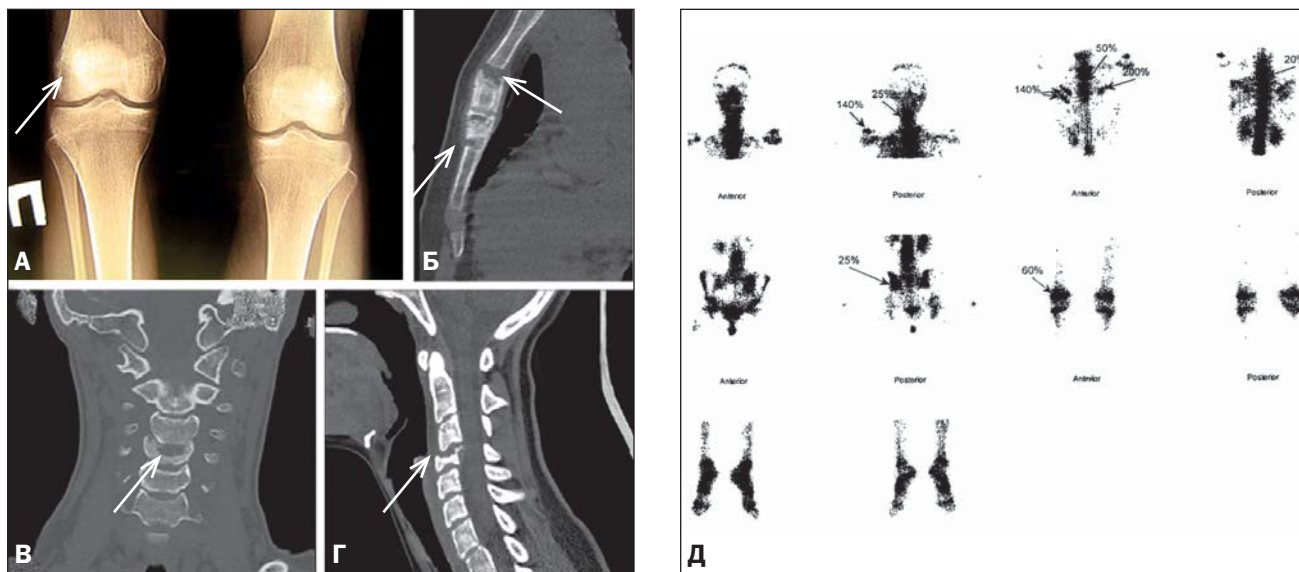
продолженной НПВП-терапии (около 1 года) привел к развитию ремиссии, которая сохраняется уже 4 года.

Клинический пример № 2

Пациентка Г., 1994 г. р. Заболела в мае 2009 г., когда после переохлаждения появилась сильная ночная и утренняя боль в нижней части спины, которая уменьшалась после движения. Отмечалась высокая воспалительная активность в анализах крови. По результатам рентгенографии и МРТ обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, а также отек костного мозга, носящий мозаичный характер (крестцово-подвздошные сочленения, КПС, не исследовали). В динамике присоединилась боль в коленных суставах. Летом 2009 г. после травмы грудной клетки появилась припухлость в области грудины. Ребенок был госпитализирован в хирургическое отделение, выполнена биопсия костного мозга, исключены онкогематологические заболевания, проведена биопсия грудины (участки нормальной костной и фиброзной ткани), исключен специфический инфекционный процесс. В ноябре 2009 г. проведена остеосцинтиграфия, при которой установлена гиперфиксация радиофармацевтического препарата в груди (рис. 9), ребрах, левом плечевом суставе, правом коленном суставе, шейном отделе позвоночника. Впервые обследована в ревматологическом отделении СПбГПМУ (Санкт-Петербург) в декабре 2009 г. При клиническом исследовании: боль при движении в коленном суставе без отчетливых признаков артрита, боль в проекции КПС с 2 сторон, отек мягких тканей над КПС, резко положительны все симптомы сакроилеита, практически отсутствует сгибание в поясничном отделе позвоночника.

В клиническом анализе крови отмечалось лишь повышение СОЭ до 22 мм/ч (при норме 0–15), в биохимическом анализе крови — незначительная гиперпротеинемия: общий белок 86 г/л (при норме 64–83), отрицательный

Рис. 9. Лучевые проявления хронического небактериального остеомиелита у пациентки Г. (указаны стрелками)



Примечание. А (рентгенограмма коленных суставов) — краевая деструкция латерального мыщелка правой бедренной кости; Б (сагиттальный КТ-срез грудины) — полисегментарная деструкция тела грудины; В, Г (коронарный и сагиттальный КТ-срез позвоночника) — деструкция тела позвонка C_{IV}; Д (остеосцинтиграфии с Tc⁹⁹) — множественные очаги накопления радиофармпрепарата в различных отделах скелета.

СРБ. В иммунологическом анализе крови — отрицательные антинуклеарный фактор и антиген HLA-B27.

УЗИ органов брюшной полости: органической патологии не выявлено. МСКТ грудины: КТ-признаки остеомиелита тела грудины. МРТ КПС: признаки артрита крестцово-подвздошных сочленений. На основании жалоб, анамнеза, данных исследований поставлен диагноз: «Ювенильный артрит. Хронический мультифокальный остеомиелит». Начата терапия НПВП, пульс-терапия Солу-Медролом с положительным эффектом (купирование болевого синдрома, восстановление объема движений в позвоночнике), а также МТ в дозе 15 мг/м² в нед. Через 3 мес вновь появилась боль в спине (пояснично-крестцовый отдел позвоночника), зафиксировано нарастание воспалительной активности процесса. Рекомендовано было добавить к схеме лечения ССЗ, но от терапии родители отказались. В динамике присоединилась интенсивная боль в шейном отделе позвоночника с иррадиацией в затылок. Девочка не могла спать, практически отсутствовали движения в шейном отделе позвоночника, не могла ходить (любые движения вызывали резкую боль в голове и шее). Девочка резко астенизирована, похудела на 8 кг, практически не ходила, было ограничено жевание (боль с иррадиацией в затылок). В таком состоянии пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение СПбГПМУ. При обследовании отмечена высокая воспалительная активность: СОЭ 42 мм/ч, СРБ 160 мг/дл (при норме до 6). На МСКТ: деструкция тела C_{III}, C_{IV}, C_V, поперечного отростка Th_I. На рентгенографии коленных суставов: изменения латерального мыщелка правого бедра, участок деструкции с зоной склероза (см. рис. 9).

В связи с тяжестью состояния, развитием деструкции в позвонке C_V с присоединением неврологической симптоматики, угрозой компрессии спинного мозга на уровне шейного отдела спинного мозга, неэффективностью предшествующей терапии НПВП и МТ была инициирована терапия памидроновой кислотой в дозе 30 мг

внутривенно капельно в течение 3 последующих дней, каждые 3 мес на протяжении 2 лет, на фоне которой произошло купирование лихорадки, болевого синдрома, нормализовались показатели воспалительной активности. Через 2 нед после первой инфузии препарата выполнено срочно-плановое оперативное лечение — реконструкция позвоночника C_{III-V} с использованием костного аллотрансплантата. На операции костная ткань позвонка представлена фиброзной тканью. Гистологически — признаки хронического неспецифического воспаления. В послеоперационном периоде — фиксация на протяжении 6 мес шейным ортезом до формирования полноценного костного блока. В лечении: отмена МТ и ССЗ, продолжена терапия НПВП (индометацин) в течение года, памидроновой кислотой — в течение 2 лет. Девочка позже была проконсультирована ведущим специалистом в области воспалительных остеопатий проф. Н. Hirschick (Германия). По результатам консультации имеет место CRMO (chronic recurrent multifocal osteomyelitis). Рекомендовано продолжить терапию памидроновой кислотой под контролем МРТ. С 2012 г. находится в состоянии безмедикаментозной ремиссии, является студенткой 4-го курса нашего медицинского университета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический небактериальный остеомиелит — относительно редкое иммунопатологическое заболевание. Углубление знаний о его клинической картине, патогенезе, диагностике и подходах к терапии позволит своевременно выявлять больных и назначать адекватное лечение, избегать проведения необоснованных оперативных вмешательств и антибактериальной терапии, улучшить качество жизни и существенно снизить инвалидизацию таких пациентов. На наш взгляд, целесообразно создание национального регистра этих больных, что позволит не только направленно фокусировать внимание на патологии, но и оптимизировать затраты на их ведение на этапах лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Miettunen PM, Wei X, Kaura D, Reslan WA, Aguirre AN, Kellner JD. Dramatic pain and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol*. 2009;7:2.
2. Tsitsami E, Dermentzoglou V, Moschovi M, Chrousos GP. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with contaminant futures of juvenile idiopathic arthritis. *Case Rep Rheumatol*. 2011; 2011:210795.
3. Maandell GA, Conteras SJ, Conard KH, Harcke T and Maas KW. Bone Scintigraphy in the Detection of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *J Nucl Med*. 1998;39(10):1778–1783.
4. 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.
5. Borzutzky A, Stern S, Reiff A, Zurakowski D, Steinberg EA, Dedeoglu F, Sundel RP. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics*. 2012;130(5):1190–1197.
6. 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(3):317–327.
7. 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(2):116–127.

8. Coll RC, Robertson AA, Chae JJ, Higgins SC, Munoz-Planillo R, Insera MC, Vetter I, Dungan LS, Monks BG, Stutz A, Croker DE, Butler MS, Haneklaus M, Sutton CE, Nunez G, Latz E, Kastner DL, Mills KH, Masters SL, Schroder K, Cooper MA, O'Neill LA. A small molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome is a potential therapeutic for inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015;21(3):248–255.
9. Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, Zebedin D, Ring E. Successful Treatment of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis With Tumor Necrosis Factor Blockage. *Pediatrics*. 2005;116:1231–1233.
10. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. *Cell*. 2010;140(6):821–832.
11. Lats E, Xido TS, Startz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nut Rev Immunol*. 2013;13(6):347–411.
12. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin Associated Periodic Syndrome: An Update on Diagnosis and Treatment Response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(1):12–20.
13. Scianaro R, Insalaco A, Laudiero LB, De Vito R, Pezzullo M, Teti A, De Benedetti F, Prencipe G. Deregulation of the IL-1 β axis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol*. 2014;12:30.
14. Gabay C, Palmer G. Mutations in the IL1RN locus lead to autoinflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;9:480–482.
15. Greenhull CJ, Jones GW, Nowell VA, Newton Z, Harvey AK, Noideen AN. Interleukin-10 regulates the inflammasome driven augmentation of inflammatory arthritis and joint destruction. *Arthritis Res & Ther*. 2014;16:419.
16. Gikas PD, Islam L, Aston W, Tirabosco R, Saifuddin A, Briggs TW, Cannon SR, O'Donnell P, Jacobs B. Flanagan Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis. *Am J Orthop Sci*. 2009;14(5):505–516.
17. Schults HI, Ferguson PJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a concise review and genetic update. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;462:11–19.
18. Ferguson PJ. Current Understating of the Pathogenesis and Management of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(2):130–141.
19. Teixeira SR, Elias Junior J, Nogueira-Barbosa MH, Guimaraes MD, Marchiori E, Santos MK. Whole body magnetic resonance imaging in children: state of the art. *Radiol Bras*. 2015;48(2):111–120.
20. von Kalle T, Heim N, Hospach T, Langendorfer M, Winkler P, Stuber T. Typical Pattern of Bone Involvement in Whole Body MRI of Patients with Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO). *Rofo*. 2013;185(7):655–661.
21. Herregods N, Dehoorne J, Pattyn E, Jaremko JL, Baraliakos X, Elewaut D. Diagnostic value of pelvic entesities on MRI of the sacroiliac joints in entesitis related arthritis. *Pediatric Rheumatology*. 2015;13:46.
22. Дьячкова ГВ, Митина ЮЛ, Ключин НМ, Корабельников МА. Возможности КТ в диагностике хронического остеомиелита бедренной кости. *Гений ортопедии*. 2003;2:72–76.
23. Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic Imaging in Osteomyelitis: The Role of Plain Radiography, Computed Tomography, Ultrasonography, Magnetic Resonance Imaging, and Scintigraphy. *Semin Plast Surg*. 2009;23(2):80–89.
24. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Sanjuan-Simenez R, Sobrino B, Morata P. Establishing the diagnosis of tuberculosis vertebral osteomyelitis. *Eur spine J* (2013)22(suppl 4):S579–S586.
25. Cassel SL, Janczy JR, Bing X, Wilson SP, Olivier AK, Otero JE. Inflammasome-independent IL-1 β mediates autoinflammatory disease in Pstpip2 deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;21(113):1072–1077.
26. Watanabe T, Ono H, Morimoto Y, Otsuki Y, Shirai M, Endoh A. Skull involvement in a pediatric case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Nagoya J Med Sci*. 2015;77(3):493–500.
27. Jansson AF, Muller TH, Gliera L, Ankerst DP, Wintergerst U, Belohradsky BH, Jansson V. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1152–1159.
28. Stern SH, Ferguson PJ. Autoinflammatory Bone Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(4):735–749.
29. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin*. 2013;31(3):405–425.
30. Van Den Eynde M, Lecluyse K, Chioccioli C, Brouckaert M, Caussin E, Lammens P. Crohn's disease and the SAPHO syndrome during treatment with infliximab: a case report and review of literature. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007;31(6–7):607–610.
31. Beretta-Piccoli BC, Sauvain MJ, Gal I, Schibler A, Saurenmann T, Kressebuech H, Bianchetti MG. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2000;159:594–601.
32. Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG, Beresford MW. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1246–1251.
33. Sfrikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum*. 2005;2(8):2513–2518.
34. Ferguson PJ. Current Understating of the Pathogenesis and Management of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(2):130–141.
35. Yoshitaka T, Ishida S, Mukai T, Kittaka M, Reichenberger EJ, Ueki Y. Etanercept administration to neonatal SH3BP2 knock in cherubim mice prevents TNF- α -induced inflammation and bone loss. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):1170–1182.
36. Waite AL, Schaner P, Richards N, Balci-Peynircioglu B, Masters SL, Brydges SD, Fox M, Hong A, Yilmaz E, Kastner DL, Reinherz EL, Gumucio DL. Pyrin Modulates the Intracellular Distribution of PSTPIP1. *PLoS One*. 2009;4(7):6147.
37. Caorsi R, Picco P, Buoncompagni A, Martini A, Gattorno M. Osteolytic lesion in PAPA syndrome responding to anti-interleukin 1 treatment. *Rheumatology*. 2014;41(11):2333–2334. Doi: 10.3899/jrheum.140060.
38. Girshick HJ, Raab P, Surbaum S, Trusen A, Kirschner S, Schneider P, Papadopoulos T, Muller-Hermelink HK, Lipsky PE. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:274–285.
39. Beck C, Morbach H, Beer M, Stenzel M, Tappe D, Gattenlohner S, Hofmann U, Raab P, Girschick HJ. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):74.
40. Kostik M, Chikova I, Masalova V, Dubko M, Snegireva L, Isupova E, Kuchinskaya EM, Glebova NI, Buchinskaya NV, Kalashnikova OV, Chasnyk VG. Comparison of different treatment approaches in chronic non-bacterial osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol*. 2015;13(1):102.
41. Abril JC, Ramirez A. Successful Treatment of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis with Indometacin. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(5):587–591.
42. Girschick HJ, Zimmer C, Klaus G, Darge K, Dick A, Morbach H. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(12):733–738.
43. Amy E, Kaplan FN, Lishner M, Koren G. Taking bisphosphonates during pregnancy. *Can Fam Phys*. 2003;49:1281–1282.
44. Santra G, Sarkar RN, Phaujdar S, Banerjee S, Siddhanta S. Assessment of the efficacy of pamidronate in ankylosing spondylitis: an open prospective trial. *Singapore Med J*. 2010;51(11):883–887.
45. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(12):1146–1148.
46. Green SB, Pappas AL. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. *Health Syst Pharm*. 2014;71(23):2029–2036.
47. Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, Zebedin D, Ring E. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor alpha blockage. *Pediatrics*. 2005;116(5):1231–1233.
48. Coinde E, David L, Cottalorda J, Allard D, Bost M, Lucht F, Stephan JL. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: report of 17 cases. *Arch Pediatr*. 2001;8(6):577–583.
49. Мушкин АЮ, Алаторцев АВ, Маламашин ДБ, Перецманас ЕО, Кушлин ДВ. Информативность чрескожной биопсии в дифференциальной диагностике ограниченных деструктивных поражений позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2012;1:62–67.