

М.М. Костик<sup>1</sup>, О.Л. Копчак<sup>1,2</sup>, И.А. Чикова<sup>1</sup>, Е.А. Исупова<sup>1</sup>, В.В. Масалова<sup>1</sup>, М.Ф. Дубко<sup>1</sup>, Л.С. Снегирёва<sup>1</sup>, О.В. Калашникова<sup>1</sup>, А.Ю. Мушкин<sup>3</sup>, В.Г. Часнык<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кировская детская областная клиническая больница, Киров, Российская Федерация

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Дифференцированный подход к лечению небактериального остеомиелита у детей: результаты ретроспективного исследования

### Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 01.09.2016 г., принята к печати: 26.10.2016 г.

Недостаточная эффективность терапии детей с небактериальным остеомиелитом остается актуальной проблемой современной педиатрии и ревматологии. **Цель исследования:** провести оценку эффективности и безопасности лечения небактериального остеомиелита у детей. **Методы.** Проведено ретроспективное исследование историй болезни детей с небактериальным остеомиелитом. Эффективность терапии (наступление ремиссии) оценивали по следующим критериям: отсутствие лихорадки, болевого синдрома, клинически активных очагов, лабораторной активности заболевания. Лабораторные и лучевые методы исследования проводились во время диагностики патологического процесса и в последующем через каждые 3–6–12 мес с целью оценки активности заболевания в зависимости от степени исходного поражения скелета. Оценка клинической активности производилась при помощи визуальной аналоговой шкалы. **Результаты.** Проанализированы результаты лечения 52 детей (68 курсов терапии) с небактериальным остеомиелитом. Нестероидные противовоспалительные препараты получали 19 больных, сульфасалазин — 7, метотрексат — 9, памидроновую кислоту — 18, ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  — 15. Ремиссия была достигнута у 10 (53%), 4 (57%), 4 (44%), 16 (89%) и 11 (73%) больных ( $p = 0,001$ ) соответственно. Нежелательные явления на фоне лечения возникли у 21 (40%) ребенка. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. **Заключение.** Показана эффективность разных схем терапии. Установлено, что наиболее эффективными в лечении детей с небактериальным остеомиелитом были препарат памидроновой кислоты и ингибиторы TNF $\alpha$ .

**Ключевые слова:** дети, небактериальный остеомиелит, памидроновая кислота, ингибиторы TNF $\alpha$ .

**(Для цитирования:** Костик М. М., Копчак О. Л., Чикова И. А., Исупова Е. А., Масалова В. В., Дубко М. Ф., Снегирёва Л. С., Калашникова О. В., Мушкин А. Ю., Часнык В. Г. Дифференцированный подход к лечению небактериального остеомиелита у детей: результаты ретроспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15 (5): 505–512. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1625)

### ОБОСНОВАНИЕ

Небактериальный остеомиелит — гетерогенная группа неинфекционных воспалительных поражений костной ткани [1]. Патогенез небактериального остеомиелита изучен недостаточно. Однако, учитывая его частую ассоциацию с различными иммунопатологическими состояниями, такими как воспалительные заболевания кишечника, псориаз, ладонно-подошвенный пустулез, считается, что сходные иммунопатологические нарушения лежат и в основе небактериального остеомиелита [2–4]. В нескольких исследованиях указано на патогенетическое значение дисбаланса цитокинов — снижение продукции противовоспалительного цитокина интерлейкина 10 в сочетании с гиперпродукцией провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF)  $\alpha$  [5, 6].

В настоящее время подходы к лечению детей с небактериальным остеомиелитом остаются предметом

обсуждений. До сих пор не вполне ясны сроки проведения той или иной терапии, критерии ее эффективности, частота рецидивирования процесса, а также отдаленные исходы терапии. В различных исследованиях показана эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), метотрексата, сульфасалазина, памидроновой кислоты, ингибиторов интерлейкина 1 и ингибиторов TNF $\alpha$  в лечении заболевания [7, 8]. НПВП могут быть применены в качестве средств первой линии терапии небактериального остеомиелита, а в ряде случаев — в составе многокомпонентных схем терапии. Обычно используется напроксен в дозе 10–15 мг/кг в сут в течение 12–25 мес [9]. Метотрексат и сульфасалазин использовались при заболеваниях со схожим патогенезом, такими как анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, энтезитассоциированный артрит, воспалительные заболевания кишечника, и могут быть использованы при нетяже-

лых формах небактериального остеомиелита, особенно в случаях, ассоциированных с этими заболеваниями и, как правило, в комбинации с НПВП [7]. Сульфасалазин оказался эффективным у 66% детей [8].

Метотрексат — базисный противоревматический препарат, используемый в лечении таких заболеваний, как ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, псориаз и псориазический артрит у взрослых и детей. Однако патогенез этих заболеваний несколько отличается от небактериального остеомиелита, в связи с чем эффективность метотрексата у больных с небактериальным остеомиелитом непредсказуема. Метотрексат эффективнее у пациентов с небактериальным остеомиелитом с сопутствующим артритом. Наибольшая эффективность метотрексата (у 91% детей) показана в многоцентровом исследовании с участием трех крупнейших детских ревматологических центров США [8].

Бисфосфонаты — препараты с антирезорбтивным механизмом действия — используются для лечения различных форм остеопороза и других метаболических заболеваний костей, а также для уменьшения степени деструкции костной ткани в случае метастатического поражения костей опухолями [10]. Также известен противовоспалительный эффект бисфосфонатов, однако механизм их действия изучен недостаточно. Ранее продемонстрирована эффективность бисфосфонатов в лечении анкилозирующего спондилита [11]. Памидроновая кислота — наиболее часто используемый препарат этой группы — применяется для лечения небактериального остеомиелита [12, 13]. Основные ее преимущества — способность быстро купировать боль, местное и системное воспаление, предотвращать костную деструкцию

и патологические переломы в очагах костного воспаления [12, 13].

Использование ингибиторов TNF $\alpha$  является сравнительно новым подходом к лечению небактериального остеомиелита. Данные о гиперпродукции TNF $\alpha$  и ассоциации небактериального остеомиелита с TNF $\alpha$ -зависимыми заболеваниями послужили основанием для успешного применения лекарственных препаратов, блокирующих этот цитокин [14].

Цель исследования: провести оценку эффективности и безопасности лечения небактериального остеомиелита у детей.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное сплошное исследование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:*

- возраст до 18 лет;
- наличие костной патологии, соответствующей критериям А. F. Jansson и соавт. [15, 16].

*Критерии невключения:*

- положительные результаты посевов на специфическую и неспецифическую флору;
- наличие в биоптате продуктивно-некротического воспаления, характерного для туберкулезного процесса;
- подозрение на доброкачественные и злокачественные новообразования костей;
- костные метаболические заболевания;
- костные дисплазии;

Mikhail M. Kostik<sup>1</sup>, Olga L. Kопchak<sup>1, 2</sup>, Irina A. Chikova<sup>1</sup>, Eugenia A. Isupova<sup>1</sup>, Vera V. Masalova<sup>1</sup>, Margarita F. Dubko<sup>1</sup>, Ludmila S. Snegireva<sup>1</sup>, Olga V. Kalashnikova<sup>1</sup>, Alexandr Y. Mushkin<sup>3</sup>, Vyacheslav G. Chasnyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Kirov Children's Regional Clinical Hospital, Kirov, Russian Federation

<sup>3</sup> Saint-Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Differentiated Approach to Non-Bacterial Osteomyelitis Treatment in Children: the Retrospective Study Results

**Background.** Low efficacy of the therapy of children with non-bacterial osteomyelitis remains a topical problem of modern pediatrics and rheumatology. **Objective:** Our aim was to assess the efficacy and safety of non-bacterial osteomyelitis treatment in children.

**Methods.** A retrospective study of the case records of children with non-bacterial osteomyelitis has been carried out. The therapy efficacy (remission) was assessed by the following criteria: absence of fever, pain, clinically active lesions, laboratory disease activity. Laboratory and radiological methods were carried out during diagnosis of the pathological process, and subsequently every 3–6–12 months to assess disease activity depending on the initial injury extent of the skeleton. Clinical activity assessment was carried out by means of a visual analogue scale. **Results.** We analyzed treatment results of 52 children (68 therapy courses) with non-bacterial osteomyelitis. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs were administered to 19 patients, sulfasalazine — to 7, methotrexate — to 9, pamidronic acid — to 18, inhibitors of tumour necrosis factor (TNF)  $\alpha$  — to 15. Remission was achieved in 10 (53%) 4 (57%) 4 (44%), 16 (89%), and 11 (73%) patients ( $p = 0.001$ ), respectively. Adverse events during treatment occurred in 21 (40%) children. No serious adverse events were reported. **Conclusion.** The efficacy of different regimens has been shown. It was found that pamidronic acid drug and TNF  $\alpha$  inhibitors were the most effective in treating children with non-bacterial osteomyelitis.

**Key words:** children, non-bacterial osteomyelitis, pamidronic acid, TNF  $\alpha$  inhibitors.

(For citation: Kostik Mikhail M., Kопchak Olga L., Chikova Irina A., Isupova Eugenia A., Masalova Vera V., Dubko Margarita F., Snegireva Ludmila S., Kalashnikova Olga V., Mushkin Alexandr Y., Chasnyk Vyacheslav G. Differentiated Approach to Non-Bacterial Osteomyelitis Treatment in Children: the Retrospective Study Results. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016; 15 (5): 505–512. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1625)

- продолжительность наблюдения за пациентом с небактериальным остеомиелитом менее 1 года.

### Источники данных

Анализировали истории болезни детей, проходивших обследование и лечение в период с 2009 по 2016 г. в педиатрическом отделении № 3 клиники СПбГПМУ Санкт-Петербург) и клиники детской хирургии и ортопедии СПбНИИФ (Санкт-Петербург).

### Исходы исследования

*Основной исход исследования:* достижение ремиссии на фоне лекарственной терапии детей с небактериальным остеомиелитом.

*Дополнительные исходы исследования:* динамика показателей активности болезни и возникновение нежелательных явлений на фоне терапии.

### Методы регистрации исходов

Ремиссия небактериального остеомиелита устанавливалась при наличии всех перечисленных критериев: отсутствие клинически активных очагов болезни (т.е. при отсутствии признаков воспаления, таких как лихорадка, боль, локальный отек и/или гипертермия), клинических проявлений артрита, отсутствие лабораторной активности заболевания (число лейкоцитов  $4-9 \times 10^9$ /л, уровень гемоглобина 120–140 г/л, СОЭ < 20 мм/ч, С-реактивный белок < 5,0 мг/л, число тромбоцитов  $150-350 \times 10^9$ /л), а также оценка врачом активности болезни по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ) < 10 мм. Допускалось наличие радиологически активных очагов (отек костного мозга по данным магнитно-резонансной томографии) при отсутствии клинических и лабораторных признаков активности заболевания.

Нежелательными явлениями считали эпизоды возникновения на фоне терапии гастропатии, аллергических реакций, гриппоподобного синдрома, транзиторной гипокальциемии, задержки линейного роста.

### Анализ в подгруппах

Проводился анализ эффективности терапии, включавшей:

- 1) НПВП;
- 2) сульфасалазин;
- 3) метотрексат;
- 4) памидроновую кислоту;
- 5) ингибиторы TNF $\alpha$ .

### Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом СПбГПМУ (заключение № 7 от 16.05.2016 г.).

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ выполнен при помощи пакетов статистических программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных переменных выполнено с помощью медианы (25; 75-й процентиля). Для сравнения количественных переменных двух связанных выбо-

рок использовался критерий Вилкоксона. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана–Мейера с использованием достижения ремиссии в качестве интересующего события. Для сравнения кривых выживаемости применяли логранговый критерий (log-rank test).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика выборки

В исследовании были проанализированы результаты лечения 52 больных с небактериальным остеомиелитом (табл. 1). Отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям выявлена у 7 (13%) пациентов. У 35 (67%) детей наблюдались коморбидные ревматические заболевания (ювенильный артрит, энтезитассоциированный артрит, псориазический артрит, болезнь Бехтерева), воспалительные заболевания кишечника; 2 детям выставлен диагноз «Синдром SAPHO», включающий в себя синовит, акне, пустулез, остеит; у одной

**Таблица 1.** Характеристика пациентов ( $n = 52$ ) с небактериальным остеомиелитом в дебюте заболевания (до начала терапии)

Параметры	Значения
Девочки, абс. (%)	27 (52)
Возраст, лет	8,4 (5,4; 11,0)
Монофокальная форма, абс. (%)	10 (19)
Поражение скелета, абс. (%):	
позвоночник	18 (35)
бедренная кость	18 (35)
большеберцовая кость	23 (44)
малоберцовая кость	9 (17)
кости стопы	22 (42)
кости таза	12 (23)
ключица	6 (12)
грудина	5 (10)
плечевая кость	6 (12)
ребро	4 (8)
лучевая кость	3 (6)
локтевая кость	2 (4)
кости кисти	3 (6)
верхняя челюсть	1 (2)
лопатка	1 (2)
Лихорадка, абс. (%)	20 (39)
Клинически активные очаги у 1 больного, абс.	3 (2; 6)
Гемоглобин, г/л	120 (109; 128)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,8 (6,7; 9,2)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	331 (262; 399)
СОЭ, мм/ч ( $n = 48$ )	26 (11; 41)
> 15 мм/ч, абс. (%)	32/48 (67)
С-реактивный белок, мг/л ( $n = 46$ )	8,2 (4,3; 34,0)
> 5 мг/л, абс. (%)	27/46 (59)
Оценка активности болезни по ВАШ, мм:	
пациентом или родителем	46 (36; 67)
врачом	45 (29; 77)
Оценка боли пациентом или родителем по ВАШ, мм	47 (35; 71)
Время до постановки диагноза*, мес	6,3 (2,0; 17,8)

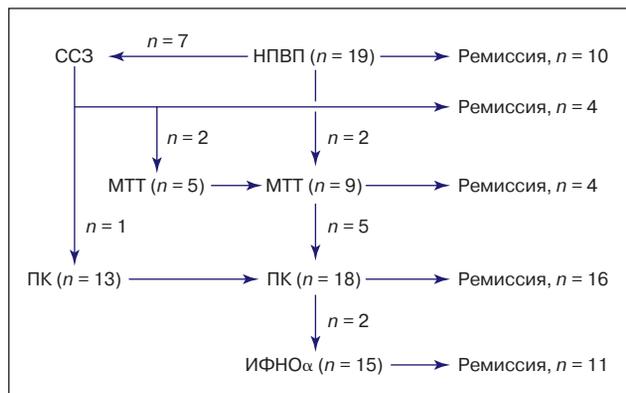
*Примечание.* \* — с момента появления первых симптомов заболевания. ВАШ — визуальная аналоговая шкала, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

**Таблица 2.** Терапия детей с небактериальным остеомиелитом ( $n = 52$ )

Показатель	Исходно*, абс. (%)	Через 1 год	По последним данным**
НПВП			
индометацин	10 (19)	8 (15)	0
диклофенак	5 (10)	5 (10)	0
нимесулид	4 (8)	6 (12)	0
Бисфосфонаты (памидроновая кислота)	18 (35)	16 (31)	0
Сульфасалазин	7 (13)	4 (8)	0
Метотрексат	9 (17)	4 (8)	3 (6)
Ингибиторы TNF $\alpha$			
этанерцепт	7 (13)	6 (12)	6 (12)
адалимумаб	5 (10)	6 (12)	6 (12)
инфликсимаб	2 (4)	2 (4)	2 (4)
цертолизумаба пэгол	1 (2)	1 (2)	1 (2)

Примечание. \* — после установления диагноза (при поступлении в стационар); \*\* — через 2,0 (2,0; 4,0) года после установления диагноза небактериального остеомиелита.

**Рис. 1.** Динамика терапии небактериального остеомиелита (68 курсов терапии)



Примечание. ССЗ — сульфасалазин, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, МТТ — метотрексат, ПК — памидроновая кислота, ИФНО — ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ .

девочки диагностирована болезнь Бехчета. Пациенты имели преимущественно мультифокальную форму небактериального остеомиелита. У 1/3 пациентов выявлена вертебральная форма болезни, из них у 6 проведена хирургическая коррекция в связи с наличием нестабильности позвоночника.

### Описание лекарственной терапии

После установления диагноза небактериального остеомиелита НПВП были назначены 19 (37%) больным, бисфосфонаты (при наличии вертебрального поражения с признаками деструкции либо при неэффективности предшествующей терапии) — каждому третьему, ингибиторы TNF $\alpha$  — в 15 (29%) случаях. Реже всего назначали метотрексат и сульфасалазин (табл. 2). Из числа НПВП использовали индометацин (по 2–3 мг/кг в сут), диклофенак (2–3 мг/кг массы тела в 2–3 приема), нимесулид (4–5 мг/кг в 2 приема). Длительность применения НПВП во всех случаях составляла не менее 1 года.

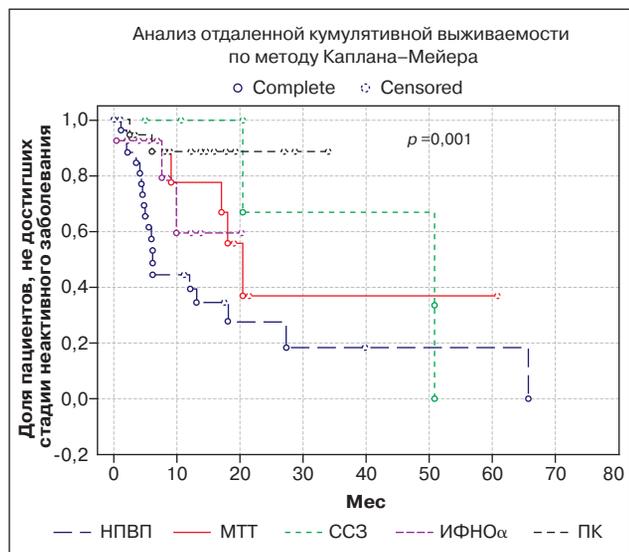
При невертебральной форме небактериального остеомиелита в случае отсутствия эффекта от терапии НПВП и наличии клинической картины сопутствующего артрита к терапии могли быть добавлены сульфасалазин (по 30–50 мг/кг в сут, но не более 2000 мг/сут) или метотрексат (15 мг/м<sup>2</sup> в нед). Длительность терапии сульфасалазином составляла 1,5 (1,2; 2,1) года, метотрексатом — 2,0 (2,0; 3,7) года.

При неэффективности терапии (отсутствие приемлемой динамики процесса, по мнению лечащего врача, на протяжении 3 мес; невозможность достижения ремиссии) назначался препарат следующей линии — памидроновая кислота или ингибитор TNF $\alpha$ . Длительность наблюдения на каждой линии терапии составляла не менее 3 мес, медиана — 12 (6; 18) мес. Комбинированная терапия бисфосфонатом и ингибитором TNF $\alpha$  была назначена 2 (4%) пациентам, метотрексатом и ингибитором TNF $\alpha$  — 9 (17%). В случаях, когда признаки поражения скелета развивались у пациента с иммунопатологическим заболеванием (ювенильный артрит, воспалительные заболевания кишечника) на фоне базисной терапии метотрексатом или сульфасалазином, назначенных в других центрах до первого обращения в клинику СПбГПМУ и СПбНИИФ, мы не оценивали эффективность этих препаратов, поскольку данные пациенты не имели исходных количественных оценок активности небактериального остеомиелита. В случае добавления следующей линии терапии, когда ее первая линия расценивалась как неэффективная, результативность второй линии терапии оценивалась самостоятельно, без учета предыдущей. Мы не сравнивали и не оценивали эффективность комбинированной терапии небактериального остеомиелита. Сроки перехода на терапию второй и третьей линии составляли 12 (9; 15) мес\*. На рис. 1 представлена схема последовательной смены лекарственных препаратов при неэффективности той или иной предшествующей терапии.

При неэффективности НПВП у 9/19 пациентов (47%) терапией второй линии были сульфасалазин (7/9; 78%)

\* Схема терапии опубликована ранее [17].

**Рис. 2.** Сохранение активности болезни у детей с небактериальным остеомиелитом



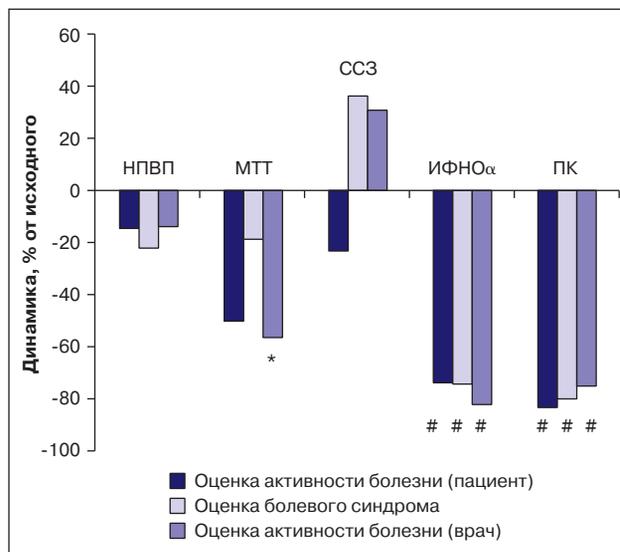
Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, МТТ — метотрексат, ССЗ — сульфасалазин, ИФНО — ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ПК — памидроновая кислота.

и метотрексат (2/9; 22%). Пациентам, получавшим сульфасалазин (3/9; 33%), потребовалось назначение терапии третьей линии — памидроновой кислоты либо метотрексата. Метотрексат как препарат первой линии получали 5/9 (56%) пациентов. При его неэффективности препаратами второй линии были памидроновая кислота или ингибитор TNF $\alpha$ . Памидроновая кислота как препарат первой линии при вертебральном поражении с признаками деструкции был назначен 13/18 (72%) пациентам, как препарат второй линии (при появлении признаков поражения позвоночника) — 5/18 (28%). При неэффективности бисфосфоната к терапии добавлялись ингибиторы TNF $\alpha$ . При достижении ремиссии памидроновая кислота отменялась ( $n = 2$ ). Комбинацию НПВП и памидроновой кислоты получали все пациенты в течение первого года терапии бисфосфонатом. Ингибиторы TNF $\alpha$  как терапия первой линии использовались у 9/15 (60%) пациентов, ранее уже получавших другие виды терапии (назначенные до первого обращения в нашу клинику). Остальным пациентам ингибиторы TNF $\alpha$  назначались как терапия второй либо третьей линии (при неэффективности метотрексата или памидроновой кислоты).

### Оценка эффективности лечения

Медиана времени наблюдения для оценки эффективности и безопасности лечения составила 36 (24; 60) мес. Ремиссия была достигнута у 45 (87%) детей. Сроки достижения ремиссии составили 18 (12; 24) мес. При применении НПВП ремиссия была достигнута у 10/19 (53%), сульфасалазина — у 4/7 (57%), метотрексата — у 4/9 (44%), памидроновой кислоты — у 16/18 (89%), ингибитора TNF $\alpha$  — у 11/15 (73%) детей (рис. 2). Оценка активности небактериального остеомиелита проводи-

**Рис. 3.** Динамика активности небактериального остеомиелита (по визуальной аналоговой шкале) на фоне лечения



Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; # —  $p < 0,005$  — в сравнении с исходным значением (при поступлении в стационар). НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, МТТ — метотрексат, ССЗ — сульфасалазин, ИФНО — ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ПК — памидроновая кислота.

лась исходно, в момент постановки диагноза, затем каждые 3 мес, а также при переходе на другой вид терапии.

На рис. 3 показана динамика показателей клинической активности заболевания на фоне различных методов лечения. Наиболее существенное снижение оценки клинической активности небактериального остеомиелита отмечено в группах пациентов, получавших препарат памидроновой кислоты и ингибиторы TNF $\alpha$ .

### Нежелательные явления

Нежелательные явления, по данным медицинской документации, отмечены у 21 (40%) пациента. У 4/19 (21%) пациентов, получавших НПВП, наблюдались эпизоды гастропатии, потребовавшие смены препарата. В 3 из 4 случаев гастропатия отмечалась у пациентов, получавших терапию индометацином. Среди пациентов, получавших сульфасалазин, нежелательных явлений не зафиксировано. Среди пациентов, получавших метотрексат, у 2 пациентов были отмечены эпизоды гиперферментемии (не более 1,5 верхних границ нормы), не потребовавшие отмены препарата. Других нежелательных симптомов в ходе исследования не выявлено. Не отмечено увеличения частоты инфекционных заболеваний на фоне терапии метотрексатом.

Среди детей, получавших препарат памидроновой кислоты, наиболее частым нежелательным явлением было развитие гриппоподобного синдрома — у 15/18 (83%). Для профилактики развития этого синдрома использовалась премедикация с внутривенным введением преднизолона из расчета 1–2 мг/кг перед первыми тремя инфузиями. При развитии гриппоподобного синдрома останавливали инфузию, купировали его проявления антипиретиками либо НПВП и при норма-

лизации температуры тела продолжали инфузию. Для профилактики острой постинфузионной гипокальциемии после введения бисфосфоната вводили препараты кальция внутривенно капельно. Для профилактики гипокальциемии и развития остеомаляции все пациенты получали препарат кальция (500–1000 мг/сут элементарного кальция) и витамина D (400–2000 МЕ/сут). В результате, случаев гипокальциемии, вторичной хрупкости костной ткани и задержки линейного роста не зафиксировано. При контрольных радиологических исследованиях у всех пациентов, получавших памидроновую кислоту, зафиксировано наличие линейных зон гиперминерализации метаэпифизарных зон (рис. 4), которые не сопровождались какими-либо клиническими проявлениями.

Среди пациентов, получавших ингибиторы  $TNF\alpha$ , не было зафиксировано увеличения числа острых инфекционных заболеваний за год, предшествующий терапии, и на ее фоне, а также тяжести инфекционных заболеваний, случаев туберкулеза, новообразований или случаев иммунопатологических заболеваний *de novo*.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В исследовании представлены результаты оценки эффективности и безопасности лекарственных препаратов, применяемых для лечения небактериального остеомиелита. Показана динамика показателей активности небактериального остеомиелита на фоне проводимой терапии. Наибольшая способность достижения ремиссии, а также наиболее выраженное снижение показателей активности выявлены у пациентов, получавших памидроновую кислоту и ингибитор  $TNF\alpha$ . Не выявлено серьезных нежелательных эффектов, потребовавших прекращения терапии.

### Обсуждение основного результата исследования

Полученные нами данные об эффективности НПВП сопоставимы с результатами ранее выполненных исследований [9, 18, 19]. Так, данные немецкого регистра больных с небактериальным остеомиелитом указывают, что монотерапия напроксеном (15 мг/кг в сут) в течение 1 года уменьшала количество клинических и рентгенологических очагов в 2,5–4 раза и снижала показатели активности болезни [18]. Эффект индометацина в дозе 1,5–2,5 мг/кг в сут также послужил рекомендацией для лечения небактериального остеомиелита с целью уменьшения формирования остеоэксцелероза вследствие ингибирования простагландинов [20]. В лечении мы использовали различные препараты группы НПВП: индометацин, диклофенак, нимесулид, однако чаще назначался индометацин. Сравнение эффективности препаратов внутри данной группы не являлось целью нашего исследования. Выбор препарата осуществлялся в соответствии с возможностью применения в данной возрастной группе и индивидуальной переносимостью. Длительность лечения определялась индивидуально — как правило, не менее 1 года. НПВП использовались в качестве монотерапии при наличии одного либо нескольких клинических очагов невертебральной локали-

зации. Также практически всегда НПВП использовались в качестве составной части многокомпонентной терапии. При высокой активности заболевания принималось решение о назначении глюкокортикостероидов, которые использовались обычно коротким курсом (2–3 нед) ввиду их способности быстро снимать воспаление в кости, боль, лихорадку. Достижение как минимум частичного улучшения на фоне терапии глюкокортикостероидами, по данным литературы, отмечено у 95% пациентов с небактериальным остеомиелитом [9]. Мы не оценивали эффективность данных препаратов, поскольку они были назначены только 4 пациентам, а само назначение было обусловлено наличием тяжелых сопутствующих ревматических заболеваний, таких как болезнь Бехчета и др.

Метотрексат — лекарственный препарат, разрешенный для лечения детей с ревматическими заболеваниями, часть из которых ассоциируется с небактериальным остеомиелитом. В группе детей с небактериальным остеомиелитом ( $n = 70$ ) метотрексат индуцировал ремиссию у 20% пациентов [9]. В нашей когорте больных ответ на лечение метотрексатом был выше, при том что лучший ответ на терапию отмечен у пациентов с сопутствующим артритом.

Памидроновая кислота является одним из наиболее эффективных препаратов для лечения пациентов с вертебральными формами небактериального остеомиелита [12, 13]. При лечении бисфосфонатом пациенты с небактериальным остеомиелитом отмечают уменьшение боли, признаков воспаления, восстановление костной ткани в очаге повреждения [21]. По данным нашего исследования, при невертебральной форме небактериального остеомиелита памидроновая кислота использовалась после НПВП, метотрексата, сульфасалазина. Но при вовлечении позвоночника первой линией терапии была комбинация бисфосфоната и НПВП, поскольку в случае вертебрального поражения только такое сочетание препаратов может предотвратить переломы, деформацию позвоночника и другие ортопедические осложнения [13, 22]. Введение памидроновой кислоты сопровождалось развитием гриппоподобного синдрома — типичным для всего класса бисфосфонатов осложнением, развивающимся чаще при использовании парентеральных форм [12]. Как правило, гриппоподобный синдром развивается

**Рис. 4.** Магнитно-резонансная томограмма: зоны гиперминерализации метаэпифиза большеберцовой кости (указано стрелкой) у девочки 6 лет с небактериальным остеомиелитом на фоне терапии препаратом памидроновой кислоты. Собственное наблюдение



при первом трехдневном цикле инфузий, при последующих введениях уже не наблюдается.

Широкое применение бисфосфонатов в детской практике ограничено отсутствием разрешения на их применение в детском возрасте и риском развития нежелательных явлений, связанных с накоплением и длительным персистированием (иногда более 10 лет) бисфосфонатов в костях. В связи с этим терапия назначалась после получения письменного согласия родителей и решения врачебной комиссии. Также вызывают опасения осложнения, связанные с вторичной гипокальциемией, вторичной хрупкостью костей и возможным поражением эмбрионального скелета в случаях, если беременность наступила у молодых женщин, получавших терапию бисфосфонатами (длительное персистирование в кости с последующим проникновением из кости в кровоток и транспортом через плаценту к плоду). Отрицательное влияние бисфосфонатов на развитие костей у эмбрионов животных было показано ранее [23]. Данные о влиянии у людей ограничены двумя метаанализами. Первый включает 51 случай в период с 1950 по 2008 г., второй — 65 случаев применения бисфосфонатов во время беременности в период с 1945 по 2014 г. [24, 25]. В результате, не отмечено вовлечения скелета у эмбрионов человека, тем не менее необходимо с осторожностью использовать бисфосфонаты у детей. Также использование бисфосфонатов может вызвать транзиторную гипокальциемию, в связи с чем необходимо контролировать уровень кальция в крови после инфузии и проводить коррекцию электролитных изменений. При лечении бисфосфонатами необходима адекватная саплементация препаратами кальция и витамином D для предотвращения остеопении [26].

В предыдущих исследованиях с участием больных с небактериальным остеомиелитом наибольшая частота ремиссии была отмечена при лечении ингибиторами TNF $\alpha$  [9]. Однако все исследования были проведены в небольших группах. В сравнении с ранее выполненными исследованиями эффективность ингибиторов TNF $\alpha$  оценивалась нами на самой большой выборке — 15 детей. Была показана схожая с памидроновой кислотой эффективность ингибиторов TNF $\alpha$ . Обычно ингибиторы TNF $\alpha$  упоминались как последняя линия терапии небактериальных остеомиелитов, но их высокая результативность и отсутствие побочных эффектов со стороны костной ткани, таких как у бисфосфонатов, могут служить поводом для их более раннего использования. Ингибиторы TNF $\alpha$  можно комбинировать с другими препаратами, такими как НПВП, метотрексат, сульфасалазин, что часто используется в педиатрической ревматологической практике при лечении пациентов с ювенильным идиопатическим артритом. В настоящее время отсутствуют рекомендации о применении ингибиторов TNF $\alpha$  в лечении небактериального остеомиелита. Ингибиторы TNF $\alpha$  имеют устойчивый и длительный противовоспалительный эффект, могут уменьшать боль, а также процессы резорбции кости, стимулировать синтез, улучшать качество и прочность

костной ткани [27, 28]. Ингибиторы TNF $\alpha$  официально утверждены при некоторых ревматических заболеваниях, таких как ювенильный идиопатический артрит, псориаз, псориазический артрит и воспалительные заболевания кишечника, которые могут быть ассоциированы с небактериальным остеомиелитом. Однако наличие указаний на повышенный риск инфекций, особенно туберкулеза, риск злокачественных опухолей у пациентов, получавших препараты, ингибирующие TNF $\alpha$  [29–31], требуют проведения рандомизированных исследований для определения показаний к их применению в терапии пациентов с небактериальным остеомиелитом.

#### Ограничения исследования

Исследование было ретроспективным с небольшой численностью исследуемой группы и относительно коротким для заболеваний скелета периодом наблюдения. Следует отметить, что именно ограниченный период наблюдения больных, данные которых были учтены в настоящем исследовании, вносит существенные ограничения в исследования безопасности изученных препаратов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании показана эффективность разных схем терапии, основанных на клинической картине и степени тяжести небактериального остеомиелита. Нестероидные противовоспалительные препараты, метотрексат и сульфасалазин могут использоваться у пациентов с неосложненным течением небактериального остеомиелита, без признаков деструктивного процесса в позвоночнике. Бисфосфонаты наиболее эффективны у пациентов с наличием деструктивного процесса в позвоночнике, ингибиторы TNF $\alpha$  используются как следующая линия терапии при неэффективности предыдущих.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**М. М. Костик** — получение гонораров за чтение лекций для компаний Pfizer, AbbVie, Roche, Novartis.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

**М. М. Костик** <http://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

**О. Л. Копчак** <http://orcid.org/0000-0002-3187-8997>

**И. А. Чикова** <http://orcid.org/0000-0003-4636-5825>

**Е. А. Исупова** <http://orcid.org/0000-0002-0911-7817>

**В. В. Масалова** <http://orcid.org/0000-0002-3703-4920>

**М. Ф. Дубко** <http://orcid.org/0000-0002-6834-1413>

**Л. С. Снегирёва** <http://orcid.org/0000-0001-6778-4127>

**О. В. Калашникова** <http://orcid.org/0000-0002-8683-4270>

**А. Ю. Мушкин** <http://orcid.org/0000-0002-1342-3278>

**В. Г. Часнык** <http://orcid.org/0000-0001-5776-1490>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stern SH, Ferguson PJ. Autoinflammatory bone diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(4):735–749. doi: 10.1016/j.rdc.2013.05.002.
2. Bazrafshan A, Zanjani KS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with ulcerative colitis: A case report. *J Pediatr Surg.* 2000;35(10):1520–1522. doi: 10.1053/jpsu.2000.16431.
3. Huber AM, Lam PY, Duffy CM, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr.* 2002;141(2):198–203. doi: 10.1067/mpd.2002.126457.
4. Schilling F, Marker-Hermann E. Die chronische rekurrende multifokale Osteomyelitis in Assoziation mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: die enteropathische CRMO. [Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in association with chronic inflammatory bowel disease: enteropathic CRMO (In German).] *Z Rheumatol.* 2003;62(6):527–538. doi: 10.1007/s00393-003-0526-7.
5. Hofmann SR, Schwarz T, Moller JC, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation and reduced myeloid IL10 expression. *Clin Immunol.* 2011;141(3):317–327. doi: 10.1016/j.clim.2011.08.012.
6. Hofmann SR, Rosen-Wolff A, Tsokos GC, Hedrich CM. Biological properties and regulation of IL10 related cytokines and their contribution to autoimmune disease and tissue injury. *Clin Immunol.* 2012;143(2):116–127. doi: 10.1016/j.clim.2012.02.005.
7. Girschick HJ, Zimmer C, Klaus G, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(12):733–738. doi: 10.1038/ncprheum0653.
8. Borzutzky A, Stern S, Reiff A, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1190–1197. doi: 10.1542/peds.2011-3788.
9. Girshick HJ, Raab P, Surbaum S, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):274–285. doi: 10.1136/ard.2004.023838.
10. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone.* 2011;49(1):50–55. doi: 10.1016/j.bone.2010.08.008.
11. Santra G, Sarkar RN, Phaujdar S, et al. Assessment of the efficacy of pamidronate in ankylosing spondylitis: an open prospective trial. *Singapore Med J.* 2010;51(11):883–887.
12. Miettunen P, Wei X, Kaura D, et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol.* 2009;7:2. doi: 10.1186/1546-0096-7-2.
13. Hospach T, Langendoerfer M, von Kalle T, et al. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *Eur J Pediatr.* 2010;169(9):1105–1111. doi: 10.1007/s00431-010-1188-5.
14. Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, et al. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor alpha blockage. *Pediatrics.* 2005;116(5):1231–1233. doi: 10.1542/peds.2004-2206.
15. Jansson A, Renner ED, Ramser J, et al. Classification of non-bacterial osteitis retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(1):154–160. doi: 10.1093/rheumatology/kel190.
16. Jansson AF, Muller TH, Gliera L, et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheumatol.* 2009;60(4):1152–1159. doi: 10.1002/art.24402.
17. 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 — Т. 15. — № 1 — С. 33–44. [Копчак О.Л., Костик М.М., Мушкин А.Ю. Chronic non-bacterial («sterile») osteomyelitis in the practice of pediatric rheumatologist, the contemporary diagnostic and treatment approaches: literature review and own data analysis. *Current pediatrics.* 2016;15(1):33–44 (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v15i1.1498.
18. Beck C, Morbach H, Beer M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R74. doi: 10.1186/ar2992.
19. Kaiser D, Bolt I, Hofer M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a retrospective multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2015;13:25. doi: 10.1186/s12969-015-0023-y.
20. Abril JC, Ramirez A. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with indomethacin. *J Pediatr Orthop.* 2007;27(5):587–591. doi: 10.1097/bpo.0b013e318070cbd3.
21. Hofmann C, Wurm M, Schwarz T, et al. A standardized clinical and radiological follow-up of patients with chronic non-bacterial osteomyelitis treated with pamidronate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):604–609.
22. Jansson AF, Grote V, Group ES. Nonbacterial osteitis in children: data of a German Incidence Surveillance Study. *Acta Paediatr.* 2011;100(8):1150–1157. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02205.x.
23. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 1999;60(2):68–73. doi: 10.1002/(sici)1096-9926(199908)60:2<68::aid-tera10>3.0.co;2-h.
24. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(12):1146–1148. doi: 10.1016/s1701-2163(16)34026-9.
25. Green SB, Pappas AL. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. *Health Syst Pharm.* 2014;71(23):2029–2036. doi: 10.2146/ajhp140041.
26. Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1503–1504. doi: 10.1056/nejm200304103481521.
27. Timmen M, Hidding H, Wieskotter B, et al. Influence of anti-TNF-alpha antibody treatment on fracture healing under chronic inflammation. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:184. doi: 10.1186/1471-2474-15-184.
28. Kawai VK, Stein CM, Perrien DS, Griffin MR. Effects of anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF) agents on bone. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(5):576–585. doi: 10.1097/bor.0b013e328356d212.
29. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):855–861. doi:10.1136/annrheumdis-annrheumdis-2014-206747.
30. Chiu YM, Tang CH, Hung ST, et al. A real-world risk analysis of biological treatment (adalimumab and etanercept) in a country with a high prevalence of tuberculosis and chronic liver disease: a nationwide population-based study. *Scand J Rheumatol.* 2016;1–5. doi: 10.1080/03009742.2016.1202318.
31. Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A. Observational studies on the risk of cancer associated with TNF-inhibitors in RA: a review of their methodologies and results. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):21–32. doi: 10.1002/art.30653.