

М.М. Костик<sup>1</sup>, О.Л. Копчак<sup>2</sup>, А.И. Ташилкин<sup>1</sup>, В.И. Зорин<sup>3</sup>, А.С. Малетин<sup>3</sup>, А.Ю. Мушкин<sup>3</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Кировская областная детская клиническая больница, Киров, Российская Федерация<sup>3</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Критерии дифференциации небактериального и гематогенного остеомиелитов: исследование «случай-контроль» с проспективной верификацией исходов

## Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой 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: 04.09.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

У пациентов с гематогенным или небактериальным остеомиелитом отмечаются сходные клиническая картина (боль в области патологического очага, отек мягких тканей, лихорадка) и лабораторные признаки (повышение скорости оседания эритроцитов, количества лейкоцитов, концентрации С-реактивного белка). Критерии, позволяющие различать эти два состояния, не определены. **Цель исследования** — определить диагностические критерии, позволяющие дифференцировать гематогенный и небактериальный остеомиелиты. **Методы.** В исследование включали данные пациентов в возрасте до 18 лет с небактериальным или гематогенным остеомиелитом, госпитализированных в два клинических центра в период с 2009 по 2016 г. Диагноз устанавливали и повторно верифицировали по архивным сведениям (истории болезни) и после двухлетнего (не реже 1 раза в год) наблюдения. В качестве потенциальных диагностических критериев учитывали клиничко-анамнестические и лабораторные данные (гемоглобин, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, СОЭ и С-реактивный белок, СРБ), а также результаты лучевой диагностики (рентгенографии, КТ, МРТ или остеосцинтиграфии), полученные в дебюте заболевания. **Результаты.** Из 145 больных с небактериальным или гематогенным остеомиелитом диагноз повторно верифицирован у 138, из них небактериальный остеомиелит — у 91, гематогенный — у 47. Наибольшей диагностической ценностью для установления случаев небактериального остеомиелита характеризовались следующие критерии: обнаружение очагов костной деструкции, окруженных зоной остеосклероза [чувствительность (Se) 1,0; специфичность (Sp) 0,79]; отсутствие лихорадки (Se 0,66; Sp 0,92); число очагов костной деструкции > 1 (Se 0,73; Sp 1,0); СРБ ≤ 55 мг/л (Se 0,94; Sp 0,73); отрицательные результаты бактериологического исследования материала из очага костной деструкции (Se 1,0; Sp 0,67). **Заключение.** Описаны диагностические критерии для дифференциации небактериального и гематогенного остеомиелитов. Необходимы дальнейшие исследования эффективности применения этих критериев для снижения риска диагностических ошибок, уменьшения диагностической паузы, снижения риска развития осложнений небактериального остеомиелита.

**Ключевые слова:** дети, небактериальный остеомиелит, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, гематогенный остеомиелит, диагностика, критерии, чувствительность, специфичность.

**(Для цитирования):** Костик М. М., Копчак О. Л., Ташилкин А. И., Зорин В. И., Малетин А. С., Мушкин А. Ю. Критерии дифференциации небактериального и гематогенного остеомиелитов: исследование «случай-контроль» с проспективной верификацией исходов. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17 (6): 458–464. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1976

## ОБОСНОВАНИЕ

Остеомиелиты — группа воспалительных деструктивных заболеваний скелета инфекционной (специфические — «гранулематозные» и неспецифические — «гноенные») и неинфекционной этиологии («небактериальный остеомиелит»), имеющих схожую клиническую, лабораторную и рентгенологическую картину. Наличие схожей клинической и лабораторной симптоматики небактериального и гематогенного остеомиелитов, отсутствие

алгоритма диагностики, а также диагностических критериев приводит к поздней диагностике (по личному наблюдению — до 15 лет). В работе M. Roderick и соавт. было показано, что задержка диагностики небактериального остеомиелита у детей составляет в среднем 15 мес [1]. В ряде исследований установлено, что задержка диагностики небактериального остеомиелита (ошибочная диагностика остеомиелита как гематогенного или обострение хронического инфекционного остеомиелита)

приводит к необоснованным антибактериальной терапии [2–4] и хирургическому лечению [3, 4]. Согласно М. Roderick и соавт. [1], небактериальный остеомиелит верифицируется при наличии типичных клинических проявлений (костные боли с/без локального отека, без значимых локальных или системных проявлений воспаления или инфекции), радиологических изменений (комбинация литических очагов, склероза и признаков образования новой кости по данным рентгенологического исследования или, предпочтительнее, по данным магнитно-резонансной томографии — протокол STIR: отек костного мозга с/без признаков образования новой кости, зоны остеолитизиса и периостальной реакции) и одного из двух критериев: 1) вовлечение более чем одной кости (или поражение ключицы) без значимого повышения концентрации С-реактивного белка (СРБ < 30 мг/л); или 2) при монофокальном поражении (исключение — поражение ключицы) или СРБ > 30 мг/л, гистологических изменений, указывающих на воспаление (плазмоциты, остеокласты, фиброз или склероз) без бактериального роста в отсутствии антибактериальной терапии [1]. По нашему мнению, данные критерии носят вспомогательный, ориентировочный характер, поскольку СРБ > 30 мг/л обнаруживается у каждого четвертого пациента с небактериальным остеомиелитом [2, 5].

**Цель исследования** — определить диагностические критерии, позволяющие дифференцировать гематогенный или небактериальный остеомиелит.

## МЕТОДЫ

Отдельные фрагменты этого исследования были опубликованы ранее в автореферате диссертации О.Л. Копчак [2], а также в тезисах конференций и конгрессов [6–8].

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование по типу «случай-контроль» с проспективной верификацией исходов.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:*

- пациенты в возрасте до 18 лет;
- диагноз гематогенного или небактериального остеомиелита;
- информированное согласие на использование результатов обследования и лечения с научной целью, подписанное законным представителем ребенка или самим пациентом в возрасте старше 14 лет.

Случаи гематогенного или небактериального остеомиелита первоначально устанавливали на основании формулировки окончательного диагноза в историях стационарных больных. Затем все архивные материалы были пересмотрены авторами статьи (М.М. Костик, А.Ю. Мушкин) с целью экспертной верификации окончательного диагноза. В случае несовпадения мнений и невозможности классифицирования нозологии

Mikhail M. Kostik<sup>1</sup>, Olga L. Kopchak<sup>2</sup>, Alexey I. Taschilkin<sup>1</sup>, Vyacheslav I. Zorin<sup>3</sup>, Alexey S. Maletin<sup>3</sup>, Alexander Yu. Mushkin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

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

<sup>3</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

## Criteria for Differentiation of Non-Bacterial and Haematogenous Osteomyelitis: A Case-Control Study With Prospective Verification of the Outcomes

**Background.** Patients with haematogenous and non-bacterial osteomyelitis have similar clinical symptoms (pain in the nidus area, soft tissue swelling, fever) and laboratory signs (increased erythrocyte sedimentation rate, leukocyte count, C-reactive protein concentration). The criteria for distinguishing these two states are not determined. **Objective.** Our aim was to determine diagnostic criteria to differentiate haematogenous and non-bacterial osteomyelitis. **Methods.** The study included data of patients under the age of 18 years with non-bacterial or haematogenous osteomyelitis hospitalised to two clinical centres from 2009 to 2016. The diagnosis was established and re-verified according to archival data (medical history) and after two years of observation (at least once a year). Clinical, anamnestic and laboratory data (haemoglobin, leukocytes, leukocyte formula, platelets, ESR and C-reactive protein, CRP) as well as the results of radiation diagnostics (X-ray, CT scan, MRI or osteosyntigraphy) obtained at the disease onset were taken into account as potential diagnostic criteria. **Results.** Out of 145 patients with non-bacterial or haematogenous osteomyelitis, the diagnosis was re-verified in 138, of them non-bacterial osteomyelitis — in 91, haematogenous osteomyelitis — in 47. The following criteria had the highest diagnostic value for establishing cases of non-bacterial osteomyelitis: detection of bone destruction foci surrounded by osteosclerosis area [sensitivity (Se) 1.0; specificity (Sp) 0.79]; absence of fever (Se 0.66; Sp 0.92); the number of bone destruction foci > 1 (Se 0.73; Sp 1.0); CRP ≤ 55 mg/L (Se 0.94; Sp 0.73); negative results of bacteriological examination of the material from the bone destruction focus (Se 1.0; Sp 0.67). **Conclusion.** Diagnostic criteria for differentiation of non-bacterial and haematogenous osteomyelitis have been described. Further research on the efficacy of using these criteria to reduce the risk of diagnostic errors, decrease the diagnostic pause, reduce the risk of non-bacterial osteomyelitis complications is needed.

**Key words:** children, non-bacterial osteomyelitis, chronic recurrent multifocal osteomyelitis, haematogenous osteomyelitis, diagnosis, criteria, sensitivity, specificity.

(For citation: Kostik Mikhail M., Kopchak Olga L., Taschilkin Alexey I., Zorin Vyacheslav I., Maletin Alexey S., Mushkin Alexander Yu. Criteria for Differentiation of Non-Bacterial and Haematogenous Osteomyelitis: A Case-Control Study With Prospective Verification of the Outcomes. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (6): 458–464. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1976)

данные пациента исключались из исследования. Затем (после верификации по данным историй болезни) больные с небактериальным остеомиелитом наблюдались (не реже 1 раза в год) в течение 2 лет, что позволяло быть уверенным в правильности установленного диагноза. Двухлетний промежуток наблюдения позволял дифференцировать хронические формы гематогенного остеомиелита от небактериального, а также другие очаговые деструкции скелета, которые могли быть ошибочно интерпретированы как небактериальный остеомиелит (доброкачественные и злокачественные новообразования, гистиоцитоз). Пациенты, перенесшие гематогенный остеомиелит, осматривались амбулаторно непосредственно перед включением в исследование для исключения диагностической ошибки. Для пациентов с гематогенным остеомиелитом в динамике оценивались только физикальные данные и данные анамнеза за период между дебютом остеомиелита и включением в исследование. Данные лучевых методов исследования (рентгенограммы, компьютерная/магнитно-резонансная томография, остеосцинтиграфия) были пересмотрены в динамике (не менее 2 лет наблюдения; экспертная оценка выполнена М. М. Костиным, А. Ю. Мушкиным).

Сведения о результатах бактериологических (наличие бактериальной культуры из биоптата кости) и морфологических (тип воспаления, характеристика инфильтрата) исследований, выполненных, как правило, однократно в период госпитализации, а также о подписании информированного согласия получены из историй стационарных больных.

#### Условия проведения

В исследование включали данные больных, госпитализированных в хирургические и ревматологические отделения ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» и КОГБУЗ «Кировская детская областная клиническая больница» ФГБУ «СПбНИИФ» в период с 2009 по 2016 г.

#### Целевые показатели исследования

В числе потенциальных диагностических критериев из историй стационарных больных извлекали сведения о клинико-анамнестических и лабораторных (уровень гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов, СРБ) показателях, зафиксированных при госпитализации пациентов. Патологическими изменениями на рентгенограмме считали наличие участка костной деструкции с соответствующей перифокальной реакцией и реакцией надкостницы в момент постановки диагноза, а также в ходе динамического наблюдения. Задержка постановки диагноза определялась разницей между датой появления клинической симптоматики и датой установления окончательного диагноза.

#### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» (протокол № 10/8 от 23.10.2017 г.).

## Статистический анализ

### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

### Статистические методы

Описание и статистическое оценивание выполнено с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США) и ROC-анализа MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Количественные переменные описаны с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение категориальных переменных в группах выполнено с помощью критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера, в случае если ожидаемая частота в одной из ячеек таблицы 2×2 была < 5; сравнение количественных переменных — с помощью U-критерия Манна–Уитни. Диагностическую ценность целевых показателей исследования анализировали по значениям чувствительности (доля правильно классифицированных случаев небактериального остеомиелита) и специфичности (доля правильно классифицированных случаев гематогенного остеомиелита). Для количественных переменных определяли пороговое значение, используя ROC-анализ — определение отрезных значений при помощи AUC-теста (area under the curve — площадь под кривой). В качестве порогового принималось значение, обладающее наибольшей чувствительностью и специфичностью одновременно. С учетом определенного порогового значения формировали новые качественные переменные, где «0» — значение признака ниже порогового, «1» — на уровне порогового и выше. Прогностическую ценность показателей описывали величиной диагностического отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) без учета времени развития интересующих событий с применением таблиц 2×2. Из числа показателей, ассоциированных с исходами исследования (развитием небактериального или гематогенного остеомиелита), диагностическими считали критерии, которые, по мнению авторов, имеют клиническое значение и ранее использовались для диагностики изучаемого состояния [1, 9, 10]. Статистически значимыми считали различия или связи при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2009 по 2016 г. в стационары, принявшие участие в исследовании, было госпитализировано 145 больных, у которых был диагностирован небактериальный или гематогенный остеомиелит. В процессе верификации диагноза было установлено 5 случаев, когда диагноз мог носить сомнительный (неопределенный) характер, либо не мог быть однозначно классифицирован как небактериальный или гематогенный остеомиелит. Кроме того, для 2 пациентов срок наблюдения был менее двух лет (нежелание повторного обследования в результате смены региона проживания, изменение контактных данных). Таким образом, в исследование включены данные 91 больного с небактериальным и 47 — с гематогенным остеомиелитом. Из числа больных с небактериальным остеомиелитом у 5 пациентов в стационаре был установлен диагноз «Гематогенный остеомиелит», который был реклассифицирован по результатам двухлетнего периода наблюдения.

### Клиническая характеристика групп

Группы больных с небактериальным и гематогенным остеомиелитом были сопоставимы по признаку пола пациентов (табл. 1). Вместе с тем больные гематогенным остеомиелитом были старше, у них быстрее устанавливали диагноз, течение болезни отличалось наличием лихорадки и монофокальностью поражения при низкой частоте возникновения сопутствующего артрита. При гематогенном остеомиелите реже отмечалась локализация патологического процесса в позвоночнике, бедренной кости, костях стопы, таза, грудине. Статистически значимых различий в частоте поражения других участков скелета не выявлено (данные не представлены).

### Лабораторные характеристики групп

При оценке воспалительной активности в сравниваемых группах выявлены различия в уровне гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации СРБ (табл. 2).

### Диагностическое значение клинических и лабораторных признаков

Из числа показателей, ассоциированных (при  $p < 0,05$ ) с развитием небактериального или гематогенного остеомиелита (см. табл. 1, 2), диагностическими

были признаны следующие: очаг костной деструкции, окруженный зоной остеосклероза ( $Se\ 1,0$ ;  $Sp\ 0,787$ ); отсутствие лихорадки ( $Se\ 0,659$ ,  $Sp\ 0,915$ ;  $OШ\ 20,8$ ,  $95\% ДИ\ 6,8-63,3$ ); число клинических очагов  $> 1$  ( $AUC\ 0,86$ ,  $95\% ДИ\ 0,8-0,91$ ;  $Se\ 0,725$ ,  $Sp\ 1,0$ ),  $СРБ \leq 55,0$  мг/л ( $AUC\ 0,83$ ,  $95\% ДИ\ 0,73-0,91$ ;  $Se\ 0,944$ ;  $Sp\ 0,727$ ,  $OШ\ 44,7$ ,  $95\% ДИ\ 8,4-236,5$ ); отрицательные результаты бактериологической культуры из кости ( $Se\ 1,0$ ,  $Sp\ 0,674$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

Определены диагностические критерии, обладающие наибольшими чувствительностью и специфичностью и позволяющие дифференцировать в стационаре случаи небактериального остеомиелита от гематогенного. В их числе: обнаружение  $> 1$  участка костной деструкции с признаками перифокальной реакции и реакции надкостницы; отсутствие лихорадки; концентрация СРБ при поступлении  $\leq 55$  мг/л; отрицательные результаты бактериологического исследования материала из очага костной деструкции.

#### Ограничения исследования

Для отбора пациентов с небактериальным остеомиелитом использовалось динамическое наблюдение, однако

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов с небактериальным и гематогенным остеомиелитами  
**Table 1.** Comparative characteristics of patients with non-bacterial and haematogenous osteomyelitis

Показатель	Небактериальный остеомиелит, $n = 91$	Гематогенный остеомиелит, $n = 47$	$p$
Пол (девочки), абс. (%)	44 (48)	18 (38)	0,261
Возраст дебюта, лет	7,3 (2,5; 10,6)	11,0 (6,2; 12,9)	0,003
Задержка постановки диагноза, мес*	6,3 (2,0; 17,8)	0,1 (0,03; 0,17)	0,001
Лихорадка, абс. (%)	31 (34)	43 (92)	0,001
Симптоматика артрита, абс. (%)	61 (67)	11 (23)	0,001
Изменения костной ткани, абс. (%)**	91 (100)	10 (21)	0,001
Моноочаговые формы, абс. (%)	25 (28)	47 (100)	0,001
Число очагов/пациент, абс.	3,0 (1,0; 6,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,001
Локализации очагов, абс. (%):			
• позвоночник	29 (32)	2 (4)	0,001
• бедренная кость	37 (41)	7 (15)	0,002
• кости стопы	36 (40)	9 (19)	0,015
• кости таза	17 (19)	3 (6)	0,073
• грудина	11 (12)	0 (0)	0,006
• ключица	11 (12)	0 (0)	0,016
• большеберцовая кость	33 (36)	6 (13)	0,005
• малоберцовая кость	12 (13)	1 (3)	0,06
• плечевая кость	10 (11)	7 (21)	0,587
• ребра	6 (7)	0 (0)	0,095
• лучевая кость	3 (3)	2 (6)	1,000
• локтевая кость	3 (3)	2 (6)	1,000
• кости кисти	4 (4)	0 (0)	0,299
• лопатка	1 (1)	0 (0)	1,000

Примечание. \* — разница между датой появления клинической симптоматики и датой установления окончательного диагноза;

\*\* — наличие участка костной деструкции с соответствующей перифокальной реакцией и реакцией надкостницы (по данным лучевых методов исследования).

Note. \* — difference between the date of onset of clinical symptoms and the date of establishing the final diagnosis; \*\* — presence of a bone destruction site with the corresponding perifocal and periosteal reaction (according to radiological methods).

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика лабораторных изменений у пациентов с небактериальным или гематогенным остеомиелитом  
**Table 2.** Comparative characteristics of laboratory changes in patients with non-bacterial or haematogenous osteomyelitis

Показатель	Небактериальный остеомиелит, n = 91	Гематогенный остеомиелит, n = 47	p
Гемоглобин, г/л	119 (109; 128)	126 (113; 132)	0,014
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,5 (6,2; 9,0)	12,6 (8,4; 15,5)	0,001
Палочкоядерные, %	1 (0; 2)	1,5 (0; 5)	0,051
Палочкоядерные, $\times 10^6$ /л	70 (0; 156)	140 (0; 438)	0,07
Сегментоядерные, %	54 (46; 63)	63 (53; 75)	0,001
Сегментоядерные, $\times 10^6$ /л	4000 (3111; 5194)	8060 (4732; 11340)	0,001
Лимфоциты, %	36 (30; 45)	23 (14; 32)	0,001
Лимфоциты, $\times 10^6$ /л	2692 (2160; 3473)	2466 (1540; 3367)	0,163
Моноциты, %	6 (4; 8)	8 (4; 10)	0,062
Моноциты, $\times 10^6$ /л	450 (276; 636)	686 (480; 1250)	0,001
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	299 (261; 382)	240 (193; 327)	0,001
СОЭ (n = 48/38)	26 (12; 40)	40 (25; 58)	0,001
СРБ, мг/л (n = 71/11)	8,0 (3,6; 30,0)	65 (20; 146)	0,001
СРБ > 5 мг/л*, абс. (%)	42/71 (59)	10/11 (91)	0,045
Отрицательный результат посева из очага костной деструкции	0/91 (0)	14/43 (33)	0,001

*Примечание.* \* — значения СРБ выше референсной нормы для лаборатории. СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

*Note.* \* — СРБ values are higher than the reference standard for the laboratory. СОЭ — erythrocyte sedimentation rate, СРБ — C-reactive protein.

субъективность экспертной оценки результатов лучевых методов исследования могла повлиять на включение пациента в группу небактериального или гематогенного остеомиелита и, как следствие, на окончательные результаты исследования.

В числе основных недостатков исследования необходимо отметить использование для описания выборки данных, полученных из вторичных источников информации (истории болезни), которые не всегда содержат полную и надлежащим образом собранную информацию о больных. «Пропущенные» данные, особенно данные о концентрации СРБ у пациентов с гематогенным остеомиелитом, могли существенно повлиять на результат исследования. Однако известно, что у большинства пациентов с гематогенным остеомиелитом имеет место значительное повышение уровня СРБ [11–13], что позволяет использовать этот критерий, несмотря на отсутствие значительной доли данных.

Сложность дифференцирования изучаемых состояний обусловлена отсутствием (по данным бактериологического исследования) инфекционного возбудителя в очаге костной деструкции у 100% пациентов, что может быть связано с техническими особенностями взятия материала и его транспортировки, а также с проводимой антибактериальной терапией. Отсутствие возбудителя у пациентов с небактериальным остеомиелитом влияет на точность включения пациента в ту или иную группу, что может отражаться на результатах исследования. Для возможного устранения этого влияния авторы включали пациентов с отрицательными данными бактериального

исследования при соответствующей клинической картине и эффекте монотерапии антибактериальными препаратами. По нашему мнению, эффект монотерапии антибактериальными препаратами является 100% критерием того, что данное заболевание носило инфекционный (бактериальный) характер. Однако в аналогичном исследовании только у 63% больных с гематогенным остеомиелитом был идентифицирован возбудитель из костного биоптата, что совпадает с нашими данными — 63% положительных культур [14].

В нашем исследовании не выявлено пациентов с гематогенным остеомиелитом с вовлечением ключицы и костей черепа, описанных в предыдущем исследовании, — локализациями, типичными, скорее, для небактериального остеомиелита и совершенно нетипичными для гематогенного [1, 14, 15].

Процедура отбора диагностических критериев носила частично субъективный характер. С одной стороны, отбирались критерии, ассоциированные с анализируемыми исходами, с другой — авторы из числа последних выбирали те, которые были признаны как имеющие клиническое значение и ранее использовались для диагностики небактериального остеомиелита [1, 9, 10]. Следует отметить, что в настоящее время неясно, какое количество критериев является достаточным для максимально точной дифференциации обоих состояний. Это вопрос требует дальнейшего изучения и исследования.

Описанные диагностические критерии позволяют дифференцировать только два состояния и не могут быть применимы к другим воспалительным заболеваниям

скелета, отличным от небактериального и гематогенно-го остеомиелитов. Данные критерии не могут заменить собой другие диагностические методы (динамическая оценка клинической картины, оценка эффекта от проводимой терапии), рекомендованные для диагностики обоих состояний экспертами, а также национальными [16] и международными рекомендациями [17]. Данные критерии носят исключительно вспомогательный характер, их целесообразно использовать только в совокупности с любыми доступными лечащему врачу методами диагностики.

### Интерпретация результатов исследования

Воспалительные деструктивные заболевания скелета — одни из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей и подростков. Заболеваемость гематогенным остеомиелитом составляет 8 случаев на 100 000 детского населения в год с преимущественным преобладанием у мальчиков [11–13]. Поскольку небактериальный остеомиелит — относительно новый термин, заболеваемость известна только для хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита и, согласно С. Chun, составляет всего от 2 до 5% всех случаев остеомиелита [15], что, вероятно, связано с отсутствием единых критериев диагностики заболевания [1, 2], низким уровнем осведомленности врачей разных специальностей о заболевании [1] и в конечном итоге приводит к поздней диагностике заболевания и развитию инвалидизирующих осложнений [1, 2]. В исследовании А. Schnabel показана примерно одинаковая частота встречаемости небактериального и бактериального остеомиелитов [14]. Аналогичную ситуацию мы видим и в клинике СПбГПМУ. Сопоставимая частота небактериального и гематогенного остеомиелитов может быть связана с отрицательными результатами бактериологических исследований у пациентов с гематогенными остеомиелитами и схожими клиническими и морфологическими изменениями при переходе гематогенного остеомиелита в подострую и хроническую стадии [14]. Возбудитель из биоптата кости у пациентов с гематогенным остеомиелитом выявляется примерно в 50% случаев [18–20]. С другой стороны, острые моноциклические варианты небактериального остеомиелита могут быть ошибочно расценены как гематогенные [14]. Диагноз небактериального остеомиелита является диагнозом исключения, для подтверждения которого необходимо выполнение большого количества лабораторных и инструментальных исследований — как инвазивных, так и неинвазивных, с обязательным выполнением морфологического и бактериологического анализа из очага костной деструкции [20–23]. В исследованиях показано, что для небактериального остеомиелита более характерно мультифокальное поражение опорно-двигательного аппарата с системными проявлениями у 30% пациентов, умеренной лабораторной активностью, отрица-

тельными результатами бактериологического исследования [2, 14, 20]. Зачастую это приводит к ошибочному распознаванию таких пациентов как больных гематогенным остеомиелитом, что угрожает им назначением необоснованной антибактериальной терапии или оперативного вмешательства [2–4].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее значимыми признаками, позволяющими дифференцировать небактериальный остеомиелит от гематогенного, являются обнаруженные любым методом лучевой диагностики очаги костной деструкции, окруженные зоной остеосклероза; отсутствие лихорадки; число клинических очагов > 1, СРБ ≤ 55 мг/л; отрицательные результаты посева из очага костной деструкции. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности применения описанных диагностических критериев с позиции снижения риска диагностических ошибок, уменьшения диагностической паузы, снижения риска развития осложнений небактериального остеомиелита, выбора оптимальной схемы терапии на ранних этапах заболевания.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 18-515-57001.

### FINANCING SOURCE

This work has been supported by the grant of the Russian Foundation for Basic Research No. 18-515-57001.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**М. М. Костик** — получение гонораров за чтение лекций от компаний Пфайзер, Эббви, Новартис.

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

### CONFLICT OF INTERESTS

**Mikhail M. Kostik** — receiving fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

### ORCID

**М. М. Костик**

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

**О. Л. Копчак**

<http://orcid.org/0000-0002-3187-8997>

**А. И. Ташилкин**

<http://orcid.org/0000-0001-5020-7075>

**В. И. Зорин**

<http://orcid.org/0000-0002-9712-5509>

**А. С. Малетин**

<http://orcid.org/0000-0002-9250-8850>

**А. Ю. Мушкин**

<http://orcid.org/0000-0002-1342-3278>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roderick MR, Shah R, Rogers V, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) — advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):47. doi: 10.1186/s12969-016-0109-1.
2. Копчак О.Л. Несиндромные небактериальные остеомиелиты у детей: клинико-лабораторная характеристика и терапевтическая тактика: Автореф. дисс. канд. мед. наук. — СПб.; 2017. — 23 с. [Копчак О.Л. *Nesindromnye nebakterial'nye osteomieliity u detei: kliniko-laboratornaya kharakteristika i terapevticheskaya taktika*. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2017. 23 p. (In Russ.) Доступно по: [https://updoc.site/download/5b39c21861dc4\\_pdf](https://updoc.site/download/5b39c21861dc4_pdf). Ссылка активна на 12.12.2018.
3. Gikas PD, Islam L, Aston, et al. Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis. *J Orthop Sc*. 2009;14(5):505–516. doi: 10.1007/s00776-009-1381-4.
4. Wintrich S, Horneff G. Characteristics and outcomes of chronic non-bacterial osteitis in children. *Eur J Rheumatol*. 2015;2(4):139–142. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0020.
5. Kostik MM, Копчак О, Mushkin A. Clinical and laboratory characteristics of non-bacterial osteomyelitis: data analysis of 91 patients. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):1391–1392. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.1749.
6. Копчак О.Л., Kostik MM, Denisov AA, et al. The comparative study of chronic nonbacterial osteomyelitis, acute non-specific osteomyelitis and tuberculosis osteitis. WCO-IOF-ESCEO World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases 14–17 April 2016, Malaga, Spain: Poster Abstracts. *Osteoporos Int*. 2016;27(Suppl 1):339–340.
7. Копчак О.Л., Kostik MM. Differential diagnosis of non-bacterial and acute hematogenous osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(Suppl 2):184.
8. Костик М.М., Копчак О.Л., Мушкин А.Ю. Сопоставительный анализ небактериального и острого гематогенного остеомиелитов // *Остеопороз и остеопатии*. — 2016. — № 2 — С. 96–97. [Kostik MM, Копчак О.Л., Mushkin А.Ю. Sopostavitel'nyi analiz nebakterial'nogo i ostrogo gematogen'nogo osteomielitov. *Osteoporosis and bone diseases*. 2016;(2):96–97. (In Russ.)]
9. Jansson AF, Muller TH, Gliera L, et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1152–1159. doi: 10.1002/art.24402.
10. 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.
11. Steer AC, Carapetis JR. Acute hematogenous osteomyelitis in children: recognition and management. *Paediatr Drugs*. 2004;6(6):333–446. doi: 10.2165/00148581-200406060-00002.
12. Carek PJ, Dickerson LM, Sack JL. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am Fam Physician*. 2001;63(12):2413–2420.
13. Chiappini E, Camposampiero C, Lazzeri S, et al. Epidemiology and management of acute haematogenous osteomyelitis in a tertiary paediatric center. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(5):E477. doi: 10.3390/ijerph14050477.
14. Schnabel A, Range U, Hahn G, et al. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatol Int*. 2016;36(12):1737–1745. doi: 10.1007/s00296-016-3572-6.
15. Chun CS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the spine and mandible: case report and review of the literature. *Pediatrics*. 2004;113(4):e380–384. doi: 10.1542/peds.113.4.e380.
16. Российская Ассоциация детских хирургов. *Острый гематогенный остеомиелит у детей* [интернет]. Федеральные клинические рекомендации. — Воронеж; 2015. — 25 с. [Rossiiskaya Assotsiatsiya detskikh khirurgov. *Ostryi gematogennyi osteomielit u detei* [Internet]. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Voronezh; 2015. 25 p. (In Russ.) Доступно по: [http://www.radh.ru/osteo\\_guidelines.pdf](http://www.radh.ru/osteo_guidelines.pdf). Ссылка активна на 12.12.2018.
17. *CHQ Guideline: paediatric bone and joint infection management* [Internet]. Children's Health Queensland Hospital and Health Service; 2014 [cited 2018 Nov 12]. Available from: <https://www.childrens.health.qld.gov.au/wp-content/uploads/PDF/ams/guide-paed-bone-jnt.pdf>.
18. Goergens ED, McEvoy A, Watson M, Barrett IR. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(1–2):59–62. doi: 10.1111/j.1440-1754.2005.00538.x.
19. Russell CD, Ramaesh R, Kalima P, et al. Microbiological characteristics of acute osteoarticular infections in children. *J Med Microbiol*. 2015;64(Pt 4):446–453. doi: 10.1099/jmm.0.000026.
20. Peltola H, Paakkonen M. Acute osteomyelitis in children. *N Engl J Med*. 2014;370(4):352–360. doi: 10.1056/NEJMra1213956.
21. Jansson AF, Grote V; ESPED Study Group. 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.
22. Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, et al. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11(1):47. doi: 10.1186/1546-0096-11-47.
23. 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., Kostik MM, Mushkin 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.