

© Коллектив авторов, 2011

Г.Г. Торосян, Е.С. Жолобова, О.С. Розваговская, Г.В. Михалева, Е.М. Перепелова

## СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО ОСТЕОМИЕЛИТА У РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА

ГБОУ ВПО УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Приведено описание редкого заболевания – хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита у ребенка раннего возраста. Наблюдение характеризовалось множественными очагами поражения и высокой клинико-лабораторной активностью. Выбранная тактика терапии, включающая применение нестероидных противовоспалительных препаратов, сульфасалазина, преднизолон в дозе 5 мг/сут, привела к относительной ремиссии заболевания.

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, хронический артрит, рентгенография суставов, магнитно-резонансная томография.

Authors describe case of rare pathology – chronic recurrent multicentric osteomyelitis in infant. This case was characterized by multiple foci of lesion and by high clinical and laboratory activity. Choused therapeutic tactics, including nonsteroid anti-inflammatory drugs, Sulfasalazine, Prednisolon 5 mg daily led to incomplete remission.

**Key words:** chronic recurrent multicentric osteomyelitis, chronic arthritis, joint X-ray, magnet resonance tomography.

Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО; МКБ10: M86.6 другой хронический остеомиелит) традиционно относят к первично-хроническим остеомиелитам, характеризующимся асептическим воспалительным повреждением костей с пролонгированным и флюктуирующим течением.

Этот синдром впервые был описан швейцарским рентгенологом Гедионом в 1972 г. как заболевание, протекающее под маской острого гематогенного остеомиелита. ХРМО является редким заболеванием, составляет 2–5% из всех остеомиелитов [1–6]. Данная патология встречается в основном в детском возрасте, с дебютом чаще в возрасте от 6 до 12 лет, однако описаны случаи дебюта в более раннем возрасте – до 3 лет [7, 8]. Девочки болеют в 2–5 раз чаще, чем мальчики [9, 10]. Этиология и патогенез большинства первичных остеомиелитов до настоящего момента неизвестны, высказываются мнения о роли атипичных форм бактерий, в частности L-форм и R-плазмид, антибиотикоустойчивой и специфической микрофлоры, некоторых вирусов

и грибов, однако попытки выделить инфекционный агент из очага воспаления при ХРМО не дали положительного результата [11, 12]. В возникновении заболевания имеет значение наличие хронических очагов инфекции, а именно, инфекции ЛОР-органов, кожных покровов, одонтогенной инфекции. В современной литературе приводятся данные об ассоциации ХРМО с псориазом, гранулематозом Вегенера, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, реактивным артритом, спондилоартропатиями, что косвенно подтверждает аутоиммунный генез данного заболевания [13–15].

Патологический процесс при ХРМО в основном локализуется в метафизах длинных костей и ключицы, а также могут поражаться грудина, ребра, кости таза, позвоночника, черепа, кистей и стоп. Патоморфологическая картина ХРМО характеризуется изменениями, укладывающимися в картину неспецифического воспаления. Они проявляются образованием в межкостных пространствах фокусов из полиморфно-

### Контактная информация:

Жолобова Елена Спартаковна – д.м.н., проф. каф. детских болезней  
ГОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Адрес: 119881 г. Москва, Б. Пироговская ул., 19

Тел.: (499) 248-40-41, E-mail: mailzholobova@mma.ru

Статья поступила 10.10.11, принята к печати 28.06.12.

ядерных лейкоцитов по типу микроабсцессов, по периферии которых определяются лимфоидная инфильтрация и рассеянные гигантские многоядерные клетки типа инородных тел. Также отмечаются явления перестройки, резко выраженного полнокрывия и лакунарного рассасывания, больше выраженного вблизи очагов воспаления. В очагах с резко выраженными явлениями воспаления определяется склероз мелких сосудов системы питающей артерии, местами с тромбозом и картиной, описываемой в литературе как «луковичный» склероз [16–18].

Основным клиническим проявлением ХРМО является сильная, пульсирующая боль над пораженной костью, иногда отек мягких тканей над костью, непредсказуемые периоды обострения и ремиссии на несколько лет. Нередко отмечается кожный синдром в виде везикуло-пустулезной сыпи (SAPHO-синдром) [3, 16].

Лабораторные изменения при ХРМО носят неспецифический характер – лейкоцитоз с умеренным нейтрофильным сдвигом, увеличение СОЭ, повышение уровня СРБ, нередко повышение уровня РФ, что указывает на аутоиммунный характер заболевания [12, 14].

Различают три основных рентгенологических признака, присущих ХРМО: наличие нескольких патологических очагов, расположение очага деструкции в метафизарном отделе, непосредственно у зоны роста, одновременно у большого могут быть патологические очаги в разной фазе развития (остеолитической, остеобластической и смешанной деструкции) [12].

В современной медицине не существует этиотропной терапии ХРМО [11]. По данным современной литературы, препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), при более тяжелых случаях применяют глюкокортикостероиды и цитостатики. Попытки применения антибиотиков не дают ощутимого результата. В иностранной практике применяется биологическая терапия этанерсептом (Энбрел) и инфликсимабом (Ремикейд) у больных ХРМО [17].

Ниже приводим собственное клиническое наблюдение.

Больная П., 4 лет, поступила в январе 2011 г. с жалобами на боли в области I и II пальцев правой кисти, левого предплечья, левой голени, стопы и на отек мягких тканей над ними. Из анамнеза жизни известно, что девочка от I беременности, протекавшей с анемией, при родах – слабость родовой деятельности. От I срочных родов. Масса тела при рождении 2780 г, рост 49 см, закричала сразу. Грудное вскармливание до 4 мес. Нервно-психическое развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: в неонатальном периоде перинатальная энцефалопатия, в 4 мес – инфекция мочевыводящих путей, вульвит, железодефицитная анемия, в 3 года 8 мес – кишечная инфекция (лечение не получала), после которой развился реактивный артрит коленных суставов. В сентябре 2010 г. перенесла хондроперихондрит левой ушной раковины (получала антибактериальную терапию).

Прививки проведены по календарю. Проба Манту

ребенку никогда не проводилась. Наследственный анамнез: по отцовской линии реактивный артрит в анамнезе, рак груди, по материнской линии – желчекаменная болезнь, гипертоническая болезнь, аутоиммунный тиреоидит.

Девочка в июне 2010 г. перенесла инфекцию мочевыводящих путей, кишечную инфекцию, терапию не получала. В июле 2010 г. появились боли при движении правого коленного сустава. Ребенок находился в Детской городской клинической больнице с диагнозом: реактивный артрит, олигоартрит коленных суставов. В анализах крови СОЭ до 27 мм/ч, лейкоцитоз до  $14 \cdot 10^9$ /л, серомукоид 0,506, СРБ 0,029, на рентгенограммах патологических изменений не выявлено. Определялись IgG в высоком титре к вирусу Эбштейна–Барра и цитомегаловирусу. Получала терапию: диклофенак, фенкарол, цефтриаксон, магнитотерапию. В сентябре 2010 г. девочка находилась в ДГБ по поводу хондроперихондрита левой ушной раковины, получала фортазим № 10. В ноябре 2010 г. у ребенка появились боли в I пальце левой стопы, в голеностопных суставах, в I пальце правой кисти, отмечался отек мягких тканей над ними. Девочка была консультирована онкологом, который исключил онкологическое заболевание. Продолжала наблюдаться по месту жительства с диагнозом реактивный артрит, получала терапию вольта-реном, сульфасалазином без эффекта.

В январе 2011 г. в возрасте 4 лет госпитализирована в Университетскую детскую клиническую больницу Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. При поступлении состояние среднетяжелое, лихорадка до  $38,5^{\circ}$  С. Масса тела 16,6 кг, рост 106 см. Кожные покровы бледные, выраженные периорбитальные «тени». Пальпируются подчелюстные, заднешейные, подмышечные лимфатические узлы диаметром до 1 см, не спаянные между собой и с окружающими тканями. Отмечается отек мягких тканей в области II пястных костей правой кисти, I и II пальцев правой кисти, предплечья левой руки, также голеней и стоп с обеих сторон, при этом ограниченный движений в суставах нет (рис. 1 и 2). В легких везикулярное дыхание проводится во все отделы, побочные дыхательные шумы не выслушиваются. Тоны сердца звучные, склонность к тахикардии (ЧСС до 132 в мин), выслушивается систолический шум на верхушке. АД 90/60 мм



Рис. 1. Отек мягких тканей в области II пястных костей правой кисти, I и II пальцев правой кисти, предплечья левой руки.



**Рис. 2.** Плотный отек мягких тканей голеней, больше слева, и обеих стоп.

рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Нижний край печени выступает из-под края реберной дуги на 1–1,5 см, селезенка не пальпируется.

Общий анализ крови: л. до  $20,9 \cdot 10^9$ /л, эр.  $4,79 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 98 г/л, цв. пок. 0,6, гр.  $602 \cdot 10^9$ /л, п. 1%, с. 57%, э. 1%, лимф. 38%, мон. 3%, СОЭ 47 мм/ч.

Биохимический анализ крови: железо 8,2 мкмоль/л, трансферрин 1,87 г/л, остальные показатели в пределах возрастной нормы.

Иммунологическое исследование: комплемент 31,2 гем. ед (норма 20–40), IgA 230 мг/дл (норма 55–160), IgM 177 мг/дл (норма 45–200), IgG 1920 мг/дл (норма 460–1240), РФ 20,2 МЕ/мл (норма до 20), антистрептолизин – 0 (норма до 125), СРБ – 11,1 мг/дл (норма до 0,8), антитела к нативной ДНК кач – 2,23 (N 0–20), ANA – отр. Прокальцитонин тест – слабopоложительный ( $\geq 0,5$  нг/мл).

При серологическом исследовании крови: CMV IgG 7,43 (норма до 1,1), CMV IgM 0,644 (норма до 1,1), EBV IgG 270,9 (норма до 5,0) EBV IgM 0,0 (норма до 1,1), однако репликативной активности этих вирусов не обнаружено. Антитела и антигены хламидий, возбудителей кишечных инфекций (шигеллы Зоне, Ньюкестл, Флекснер, псевдотуберкулез, иерсиниоз O3, иерсиниоз O9, сальмонеллез) не обнаружены.

При иммуногенетическом исследовании выявлены HLA-фенотипы: A2, A30 (19); B56 (22), B44 (12); HLA II класс локус DRB1 – 04, 13 (06).

УЗИ коленных суставов: щели суставов не изменены; жидкость не визуализируется; в подколенной области с 2 сторон визуализируются лимфатические узлы S – 11·6,5 мм, D – 12·6 мм. УЗИ голеностопных суставов: суставные поверхности ровные; суставные щели не сужены; эхо-признаки неярко выраженных тендовагинитов с 2 сторон, инфильтрации периартикулярных тканей.

Рентгенограмма коленных суставов: соотношение в них не нарушено; отмечается равномерный эпифизарный остеопороз, больше справа; суставные щели не изменены; суставные поверхности четкие; справа мягкие ткани завуалированы; в метафизах бедренных и

большеберцовых костей структура неоднородна (участки уплотнений, чередующихся с участками просветлений вблизи зон роста).

Рентгенограмма кистей с захватом проксимального отдела предплечья: соотношение в суставах не нарушено; суставные концы поротичны, более выражено в фалангопоястных костях; суставные поверхности четкие; метафизы костей предплечья увеличены в объеме, структура уплотнена с очагами просветления – явления остеохондрита; в метафизе лучевой кости справа изменения значительно менее выражены; в диафизах отмечается периостоз, более выражен в локтевой кости; такая же картина в II пястной кости справа (рис. 3).

Рентгенограмма голеностопных суставов с захватом голеней и стоп: соотношение в суставах не нарушено;



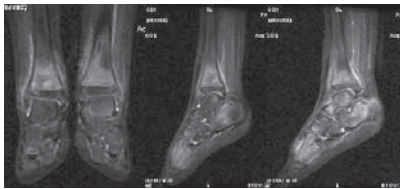
**Рис. 3.** Рентгенограмма кистей с захватом предплечий: выраженный периостоз в диафизах II плюсневой кости правой кисти и локтевой кости правого предплечья, в метафизе лучевой кости участок просветления.

суставные щели не нарушены; суставные поверхности четкие; в метафизах большеберцовых костей – значительное однородное уплотнение структуры кости, зоны просветления с костными балками переходят на медиальный контур; диафизы большеберцовых костей – неизменной структуры; корковый слой видимых костей истончен; спонгиозный слой петлистый; отмечается неоднородность структуры пяточной и таранной костей (рис. 4).

МРТ верхних и нижних конечностей: мультифокальное поражение внутрикостной структуры дистальных метафизов костей правого предплечья, дистальной метафазы левой лучевой кости с деструкцией кортикального слоя по наружной поверхности, тотальное поражение костного мозга левой локтевой кости, выражена периостальная реакция на уровне метадиафизов лучевых костей и на протяжении диафизов локтевых костей, тотальное поражение костного мозга и периостальная реакция II пястной кости правой кисти, поражение внутрикостной структуры метафизов большеберцовых и малоберцовых костей, метафизов бедренных костей, таранной кости правой стопы, II плюсневой кости правой стопы, пяточных костей, нерезко увеличено количество жидкости в голеностопных суставах, периостальная реакция по наружной поверхности II плюсневой кости (рис. 5).



**Рис. 4.** Рентгенограмма голеностопных суставов с захватом голени и стоп: участки склерозирования в зоне роста, участок просветления, переходящий на медиальный контур большеберцовой кости.



**Рис. 5.** МРТ голеностопных суставов с захватом стоп и проксимальных отделов голени: поражение внутрикостной структуры метафизов большеберцовых костей, таранных, пяточных костей, второй пястной кости.

По данным рентгенограмм и МРТ выставлен диагноз ХРМО, девочка была консультирована в ЦИТО, где диагноз был подтвержден. Учитывая выраженную клинико-лабораторную, в том числе иммунологическую активность, болевой синдром, не купируемый НПВП и сульфасалазином, решено провести короткий курс пульс-терапии метипредом (125 мг – № 2, 87,5 мг – № 1). В связи со слабopоложительным прокальцитонинным тестом, наличием маркеров герпетической инфекции применен внутривенный иммуноглобулин (2,5 г – № 7). Однако эффект от проводимой терапии был кратковременным, и девочке назначен преднизолон 5 мг (из расчета 0,3 мг/кг/сут) per os, сульфасалазин 500 мг. После проводимой терапии стабилизировались показатели гемограммы, иммунограммы. В настоящий период состоянии девочки стабильное, болевой синдром выражен незначительно, преимущественно в ночное время. Девочка продолжает получать терапию: НПВП, преднизолон 5 мг/сут, сульфасалазин 500 мг/сут.

В приведенном случае редкого заболевания – ХРМО, обращает внимание раннее начало, наличие множественных очагов поражения, высокая гуморальная и иммунологическая активность, что потребовало использования не только НПВП и сульфасалазина, но и применения низких доз глюкокортикоидов. Достигнутое снижение клинико-лабораторной активности заболевания позволяет на данном этапе начать постепенную отмену преднизолона. Однако требуется наблюдение за ребенком до окончания закрытия зон роста.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Gustavson KH, Wilbrand HF.* Chronic symmetric osteomyelitis. *Acta Radio. [Diagn] (Stockh)* 1974; 15 (55): 1–7.
2. *Eisenstein EM, Syverson GD, Vora SS, Williams CB.* Combination Therapy With Methotrexate And Etanercept For Refractory Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *J. Rheumatol.* 2011; 38: 782–783.
3. *Hurtado-Nedelec M, Chollet-Martin S, Nicaise-Roland P, et al.* Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *Rheumatology.* 2008; 47: 1160–1167.
4. *Kourtis AP, Ibegbu CC, Snitzer JA, et al.* Recurrent multifocal osteomyelitis due to *Mycobacterium avium* complex. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23: 1194–1995.
5. *Probst FP, Bjorksten B, Gustavson KH.* Radiological aspect of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Ann. Radiol. (Paris).* 1978; 21 (1): 15–25.
6. *Saint-Martin C, Kurelovic I, Durckel J, et al.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. A diagnosis to be called to mind. *J. Radiol.* 1997; 78 (2): 111–114.
7. *Bogner M, Blake W, Agudelo C.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with Cron's disease. *Am. J. Sci.* 1998; 315 (2): 133–135.
8. *Grischock HJ, Hupertz HL, Harmsen D, et al.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Hum. Pathol.* 30: 59–65.
9. *Bousvaros A, Marcon M, Treem W, et al.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44 (12): 2500–2507.
10. *Cassidi JT, Petty RE.* Textbook of Pediatric Rheumatology. Toronto: W.B. Saunders Company, 2002: 819 p.
11. *Жолобова Е.С., Шахбазян Е.И., Михалева Г.В.* Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит – новое заболевание в практике ревматолога-педиатра. В кн.: Сложный больной в практике педиатра-ревматолога. М.: МИА, 2008: 262–268.
12. *Очкуренко А.А.* Хронические воспалительные процессы костей у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1999.
13. *Giedion A, Holthusen W, Masel LF, et al.* Subacute and chronic «symmetrical» osteomyelitis». *Ann. Radiol. (Paris).* 1972; 15: 229–342.
14. *Handrick W, Hormann D, Voppmann A, et al.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis – report of eight patients. *Pediatr. Surg. Inf.* 1998; 14: 195–196.
15. *Laxer RM, Shore AD, Manson D, et al.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and Psoriasis – a report of a new association and revive of related disorders. *Semin. Arthritis Rheum.* 1988; 17: 260–270.
16. *Bergdahl K, Gustavson KH, Probst F.* Pustulosis palmoplantaris and its relation to chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Dermatologica.* 1979; 159: 37–45.
17. *Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K, et al.* Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor-alpha blockage. *Pediatrics.* 2005; 116: 1231–1233.
18. *Chiu CK, Singh VA.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis of the first metatarsal bone: a case report. *Journal of Orthopaedic Surgery.* 2009; 17 (1): 1.
19. *Speer DP.* Chronic multifocal symmetrical osteomyelitis. *Ann. J. Dis. Child.* 1984; 138 (340): 19–22.