

УДК [616.71-002.5+616.71-002.2]-07

# К вопросу о дифференциальной диагностике небактериального и туберкулезного остеомиелита

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

## Additions for differential diagnosis of non-bacterial and tuberculous osteomyelitis

**A. Mushkin<sup>1</sup>, M. Kostik<sup>2</sup>, O. Kopychak<sup>3</sup>, A. Maletin<sup>1</sup>, V. Zorin<sup>1</sup>**<sup>1</sup> St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University<sup>3</sup> Kirov's regional children's hospital

© Коллектив авторов, 2018 г.

### Резюме

Изучены клинические, лабораторные и рентгенологические изменения у пациентов с небактериальным и туберкулезным остеомиелитом; определены абсолютные и дополнительные диагностические критерии, разработано диагностическое правило, позволяющее их дифференцировать.

**Ключевые слова:** небактериальный остеомиелит, хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит, туберкулезный остеомиелит, диагностические критерии

### Summary

Clinical, laboratory, radiological data in non-bacterial and tuberculous osteomyelitis were analyzed. The authors defined absolute and additional criteria, developed diagnostic rule that allows to differentiate non-bacterial osteomyelitis from tuberculous osteomyelitis.

**Keywords:** non-bacterial osteomyelitis, chronic recurrent multifocal osteomyelitis, tuberculous osteomyelitis, diagnostic criteria

### Введение

Небактериальный и туберкулезный остеомиелиты относятся к первично-хроническим деструктивным заболеваниям скелета («деструктивным остеопатиям»), имеющим принципиально разную этиологию, но схожую клинико-лучевую и в ряде случаев морфологическую картину.

Небактериальный остеомиелит (НБО) — аутовоспалительное неинфекционное заболевание опорно-двигательного аппарата с различными вариантами

манифестации [1–4]. НБО может протекать как в виде изолированного костного поражения, так и в сочетании с коморбидными иммунопатологическими заболеваниями: ювенильным артритом, псориазом, системными васкулитами, воспалительными заболеваниями кишечника. При этом дебют костного поражения может как предшествовать, так и возникать на фоне ревматического заболевания [5–7]. Известно, что наряду с иммуносупрессивными препаратами наиболее эффективными современными средствами лечения иммунопатологических заболеваний

являются генно-инженерные препараты, в том числе ингибиторы ФНО- $\alpha$ , что, однако, ассоциировано с высоким риском развития/манифестации туберкулеза [8]. Именно поэтому развитие очага костной деструкции у пациента с высоким риском инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии требует активного обследования для дифференцирования небактериальной деструкции, специфического (туберкулезного) и неспецифического бактериального остеомиелита с целью уменьшения диагностической паузы и коррекции терапии костного процесса.

Туберкулезный остеомиелит (остит) (ТБО) составляет от 11 до 15% всех случаев внелегочного туберкулеза [9], как и туберкулез легких, вызываемых группой микобактерий так называемого «туберкулезного комплекса» (*M. tub. complex*), среди которых наибольшее клиническое значение имеют два типа — человеческий и бычий (*M. tub. humanus* и *M. tub. bovis*). Наиболее частыми локализациями ТБО являются позвоночник, а также эпиметафизы длинных трубчатых костей. В свою очередь, при БЦЖ-оститах у детей (костные осложнения вакцинации БЦЖ, или «БЦЖ-ассоциированные остеомиелиты», — частная форма специфического поражения, вызываемая вакцинным штаммом *M. tub. bovis BCG*) поражение периферического скелета не только отмечается в 80% случаев [10], но и, как правило, сопровождается нормальными или отрицательными специфическими кожными и современными иммунологическими IGRA-тестами — PM2TE, Диаскинтест, T-spot, QuantiFERON и др., в силу чего последние не относят к валидным для диагностики специфического костного поражения [11, 12].

В настоящее время не существует клинических рекомендаций, регламентирующих методологию дифференциальной диагностики первично-хронических воспалительных остеопатий, что приводит к удлинению диагностической паузы, ошибкам диагностики и лечения. Пациенты с НБО, особенно при отсутствии сопутствующего ревматического заболевания, наблюдаются у хирургов, ортопедов, фтизиатров; переносят агрессивные оперативные вмешательства, длительно получают консервативную поликомпонентную антибактериальную терапию. Вместе с тем современные принципы диагностики костного туберкулеза требуют для установления/исключения этого заболевания максимально раннего исследования материала, полученного непосредственно из зоны костной деструкции [12].

### Цель исследования

На основании клинических и лабораторных изменений, выявляемых при небактериальном и туберкулезном остеомиелите, определить абсолютные и до-

полнительные критерии дифференцирования обоих заболеваний.

### Дизайн исследования

Ретроспективно-проспективное мультицентровое исследование.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены данные о 124 пациентах, последовательно проходивших лечение на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Клиники детской хирургии и ортопедии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ и КОГБУЗ «Кировская детская областная клиническая больница».

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов до 18 лет;
- наличие очага (очагов) деструкции кости;
- наличие данных о бактериологическом и морфологическом исследовании материала из очага костной деструкции;
- морфологическое подтверждение воспалительного процесса;
- для специфических туберкулезных или БЦЖ-поражений — бактериологическое подтверждение диагноза любым микробиологическим методом: бактериоскопии, культурального (посев на жидкие и твердые среды) или молекулярно-генетического (полимеразная цепная реакция) исследований.

Критерии исключения из исследования:

- невоспалительный характер костной деструкции;
- бактериологически подтвержденный неспецифический процесс;
- поражения костей при метаболических системных заболеваниях;
- любые поражения костей у больного с опухолевым процессом.

В исследование не включены пациенты с типичным для туберкулеза грануляционно-некротическим поражением, но без бактериологического доказательства диагноза (соответствует понятию «установленный, но не доказанный туберкулез») [13].

Учитывая извращенный характер специфических кожных и IGRA-тестов у пациентов с иммунопатологическими состояниями, отсутствие их валидности для верификации костных поражений, а также низкую информативность при костных осложнениях противотуберкулезной вакцинации, исследование данной группы иммунологических методов в рамках настоящего исследования не проводилось.



Рис. 1. Дизайн исследования: НБО — небактериальный остеомиелит; ТБО — туберкулезный остеомиелит; N — количество пациентов

Всего 124 пациентам (91 с НБО и 33 с ТБО) проведены рутинные лабораторные исследования (определение уровня лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, СРБ, гемоглобина), лучевые обследования — стандартная рентгенография, КТ, МРТ (в том числе в режиме «total body»), радиоизотопная скintiграфия (для детей старше 5 лет) и биопсия патологического очага с морфологическим и бактериологическим исследованием биоптата/операционного субстрата (морфологические исследования проводились в учреждениях, в которых в момент биопсии находились пациенты). В случае подозрения на специфический (туберкулезный) процесс морфологические и бактериологические исследования дублировались в СПбНИИФ.

Схема исследования представлена на рис. 1.

## Статистический анализ

Для анализа использованы программы Statistica 6.0 Biostat, Microsoft Excel с применением для количественных переменных методов описательной статистики (медиана (Me) и интерквартильный размах 25–75%), для сравнения двух групп категориальных переменных — тесты  $\chi^2$  и точный критерий Фишера; для сравнения количественных переменных — тест Манна–Уитни. Способность каждого признака дифференцировать небактериальный и туберкулезный остеомиелиты оценивались при помощи анализа чувствительности (чувствительности, Se) и специфичности (Se). Для количественных переменных рассчитывали отрезные значения при помощи AUC-ROC-анализа с

определением 95% доверительного интервала (ДИ), расчетом диагностического отношения шансов (ДОШ) для определения наиболее значимых признаков. Для корреляционного анализа между качественными и количественными переменными использовался метод Спирмена.

## Результаты исследования

**Клиническая характеристика пациентов.** Статистически достоверные различия у пациентов с туберкулезным и небактериальным остеомиелитами (ТБО и НБО, 33 и 91 пациент соответственно) получены по следующим признакам:

- возраст дебюта заболевания: 1,7 (1,4; 3,4) года и 7,3 (2,5; 10,6) лет соответственно ( $p=0,000001$ );
- гендерное распределение: ТБО чаще 27/33 (81,8%) диагностировался у мальчиков ( $p=0,002$ );
- количество очагов: монофокальное поражение опорно-двигательного аппарата выявлено соответственно у 26 и 27 детей (87,9 и 30,8%) при среднем числе очагов у больных НБО 3,0 (1,0; 6,0) ( $p=0,0000001$ );
- сопутствующий артрит: 14 и 61, или 42,4 и 67,0% соответственно ( $p=0,013$ ).

Характерно, что диагностическая пауза при специфическом остеомиелите оказалась существенно ниже, чем при небактериальном 2,9 мес (1,5; 4,8) против 6,3 мес (2,0; 17,8), однако это различие следует рассматривать только как тенденцию ввиду отсутствия статистической значимости ( $p=0,06$ ).

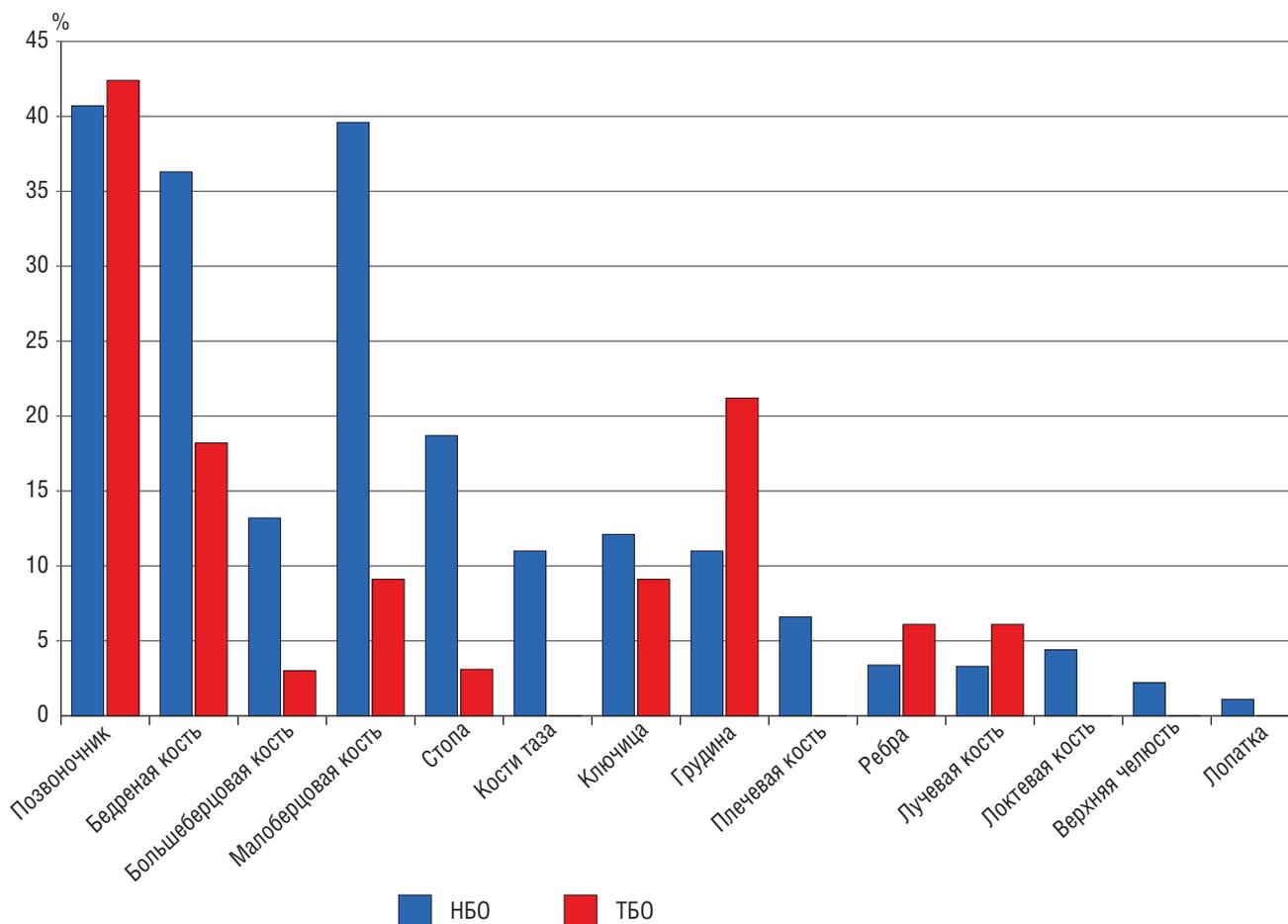


Рис. 2. Распределение поражения костей скелета у пациентов с небактериальным остеомиелитом и туберкулезным остеомиелитом

Не менее интересны результаты анализа особенностей поражения скелета (рис. 2). Несмотря на то, что ни одна из локализаций не оказалась патогномичной для какого-либо из заболеваний, наглядно демонстрируется высокая частота вовлечения позвоночника, костей стопы и малоберцовой кости у пациентов с небактериальным остеомиелитом. Так, поражения позвоночника при ТБО и НБО составили соответственно 1 и 29 наблюдений (3 и 31,9%,  $p=0,0009$ ) (NB! в исследовании учитывались только очаговые поражения!); костей стопы — 3 и 36 (9,1 и 29,6%,  $p=0,001$ ). При анализе других локализаций различия недостоверны.

**Лабораторная характеристика патологии.** При оценке воспалительной активности заболевания не выявлено достоверных различий в уровне гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, СРБ, за исключением абсолютного количества палочкоядерных форм лейкоцитов, составивших при ТБО  $222,0 (192,0; 282,0) \times 10^9/\text{л}$  против  $70,0 (0,0; 156,0) \times 10^9/\text{л}$  при НБО ( $p=0,0000001$ ).

Основные клинико-лабораторные параметры сравниваемых групп представлены в таблице.

**Лучевые изменения, выявленные у пациентов.** С учетом метода визуализации выявляемые при лучевом исследовании изменения в костях оценивали как очаг костной деструкции периостальную реакцию, остеосклероз (рентгенография, КТ), отек костного мозга (МРТ), а также как зоны метаболической активности (радиоизотопное сканирование). Каких-либо особенностей костной деструкции в сравниваемых группах (за исключением приведенных выше сведений об их числе и локализации) между рассматриваемыми заболеваниями не выявлено.

**Морфологические исследования.** Детальное изучение морфологических особенностей процесса не является предметом данного исследования, но невозможно обойти вниманием особенности результатов биоптатов. Традиционно гранулематозное и, особенно, гранулематозно-некротическое воспаление кости *a priori* рассматривалось как характерное для специфического процесса. Однако расширившиеся возможности иммуногистохимической верификации нетуберкулезных гранулематозных (прежде всего Лангерганс-клеточного гистиоцитоза) привели к более

Сравнительная характеристика пациентов с небактериальным и туберкулезным остеомиелитом [14]

Показатель	НБО (n=91)	ТБО (n=33)	P <sub>3</sub>
Пол, девочки, абс. (%)	44 (48,4)	6 (18,2)	0,002
Возраст дебюта, г	7,3 (2,5;10,6)	1,7 (1,4; 3,4)	0,000001
Задержка постановки диагноза, мес	6,3 (2,0; 17,8)	2,9 (1,5; 4,8)	0,06
Симптоматика артрита, абс. (%)	61 (67,0)	14 (42,4)	0,013
Моноочаговые формы, абс. (%)	28 (30,8)	26 (87,9)	0,0001
Лихорадка, абс. (%)	31 (34,1)	15 (45,5)	0,34
Число очагов/пациент	3,0 (1,0; 6,0)	1,0 (1,0; 1,0)	0,0000001
Гемоглобин, г/л	119,0 (108,5; 128,0)	109,0 (99,0; 120,0)	0,02
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,5 (6,2; 9,0)	7,4 (6,4; 9,4)	0,76
Палочкоядерные, %	1,0 (0,0; 2,0)	1,5 (1,0; 3,0)	0,05
Палочкоядерные, $\times 10^6/\text{л}$	70,0 (0,0; 156,0)	222,0(192,0; 282,0)	0,0000001
Сегментоядерные, %	54,0 (46,0; 63,0)	45,5 (29,0; 55,0)	0,02
Сегментоядерные, $\times 10^6/\text{л}$	4000,0 (3111; 5194,0)	3163,0 (1856,0; 4556,0)	0,09
Лимфоциты, %	36,0 (30,0; 45,0)	43,0 (30,0; 58,0)	0,09
Лимфоциты, $\times 10^6/\text{л}$	2692,0 (2160; 3473,0)	3351,0 (2553,0; 4995,0)	0,045
Моноциты, %	6,0 (4,0; 8,0)	4,5 (3,0; 6,0)	0,05
Моноциты, $\times 10^6/\text{л}$	450,0 (276,0; 636,0)	340,0 (219,0; 512,0)	0,13
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	299,0 (261,0; 382,0)	275,0 (246,0; 370,0)	0,27
СОЭ	26,0 (12,0; 40,0)	32,0 (14,0; 40,0)	0,75
СОЭ >15 мм/ч	32/48 (66,7)	16/22 (72,7)	0,57
СРБ, мг/л	8,0 (3,6; 30,0)	8,5 (0,2; 22,0)	0,13
СРБ >5 мг/л	27/46 (58,7)	9/20 (40,0)	0,29
Идентификация возбудителя	0/91 (0,0)	33 (100,0)	0,0001

осторожной трактовке морфологами своих заключений. Применяемые к возможному туберкулезному процессу формулировки «более характерно...», «вероятно...», «нельзя исключить...» скорее констатируют отсутствие в материале типичных гранулем с центральным некрозом, чем подтверждают конкретный диагноз. Именно поэтому при отрицательном результате бактериологического исследования заключение морфолога порой ставит клинициста, дифференцирующего НБО и ТБО, перед дилеммой: либо назначить противотуберкулезную терапию, удлинняя при этом диагностическую паузу возможного НБО, либо, игнорируя морфологическое заключение, начать терапию НБО, что чревато обострением туберкулезного процесса при назначении ингибиторов ФНО- $\alpha$ .

Схожесть клинической, лучевой, лабораторной и морфологической картины НБО с туберкулезным

остеомиелитом заставляет искать другие критерии их дифференцирования. В ходе исследования были отобраны диагностические признаки, обладающие наибольшей чувствительностью, специфичностью и диагностическим отношением шансов, которыми, помимо идентификации возбудителя в биоптате кости (абсолютный критерий подтверждения инфекционной этиологии процесса), оказались: поражение позвоночника, число клинических очагов >1,0, количество палочкоядерных нейтрофилов периферической крови  $\leq 120,0$  в 1 мкл, число лимфоцитов  $\leq 52,0 \times 10^6/\text{л}$  (рис. 3–5).

Полученные данные позволили сформулировать **алгоритм** дифференцирования НБО и ТБО, включающий два критерия.

1. **Большой (абсолютный) критерий:** выделение возбудителя из биоптата костного очага любым бактериологическим методом — скопии,

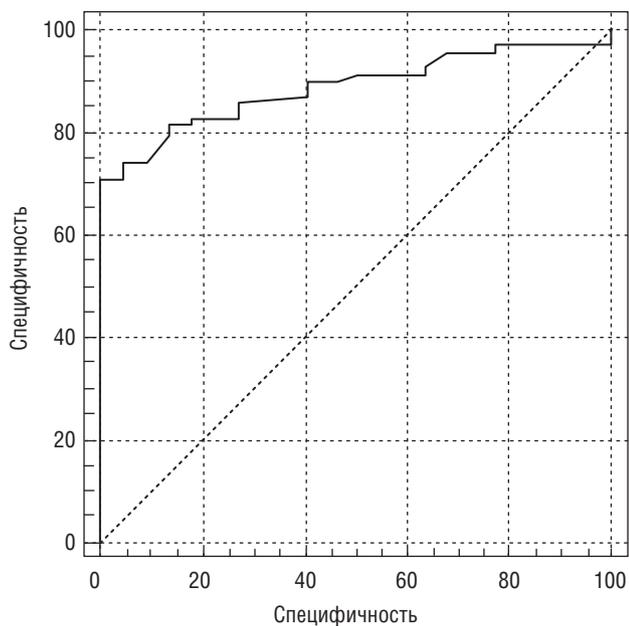


Рис. 3. Палочкоядерные лейкоциты  $\le 120,0$  в 1 мкл (AUC=0,888; ДИ 0,804–0,944), Se 71,0, Sp 100,0

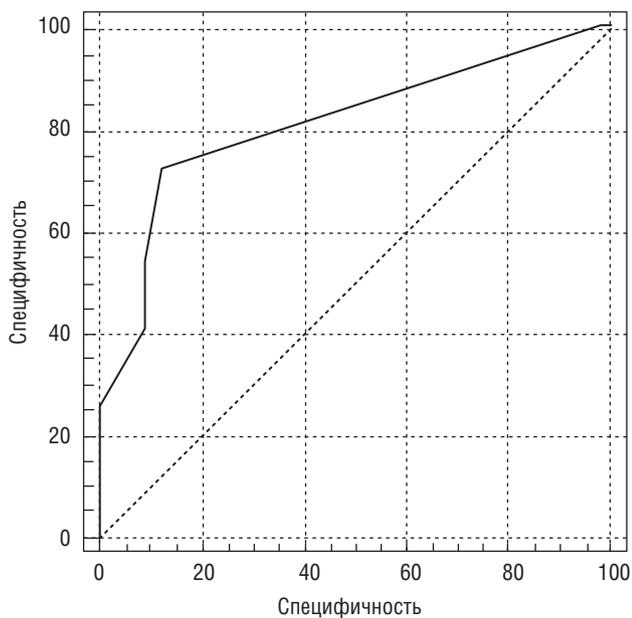
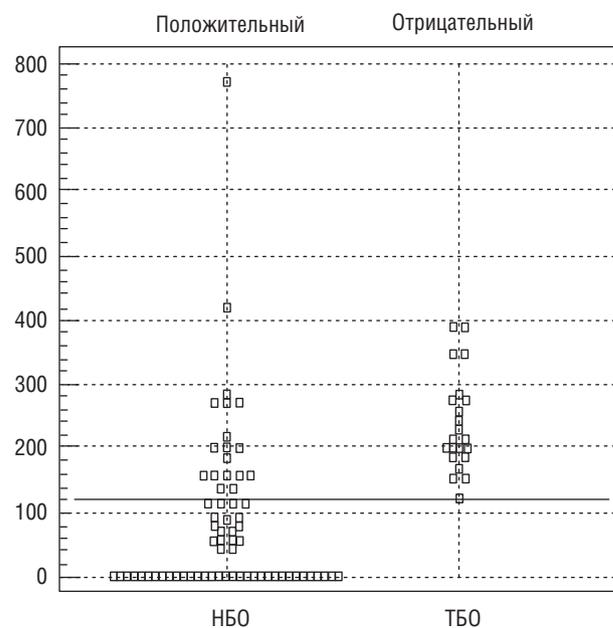
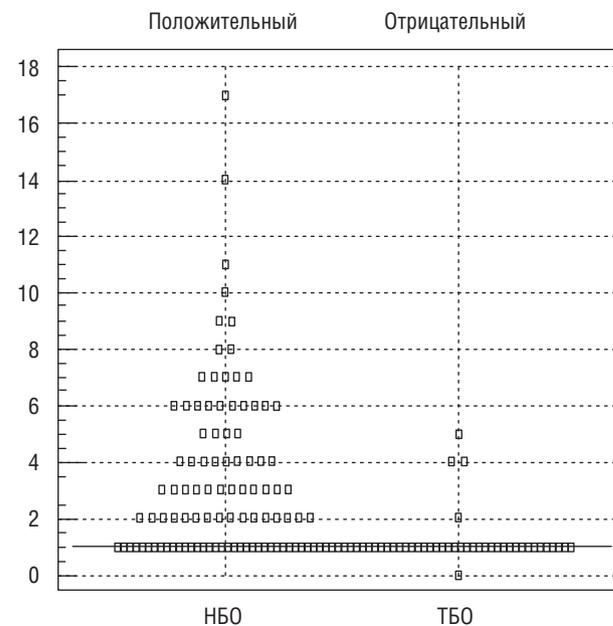


Рис. 4. Число очагов  $>1,0$  (ROC=0,81; ДИ=0,73–0,88), Se 72,2, Sp 87,9



выделения изолята (культуральные исследования) или фрагментов бактерий (молекулярно-генетические исследования) — подтверждает инфекционную этиологию процесса. Отсутствие возбудителя заставляет перейти к оценке дополнительных критериев.

2. **Малые (дополнительные)** критерии: моновертебральное поражение, полиоссальное поражение

(число костных очагов  $>1,0$ ), количество палочкоядерных нейтрофилов периферической крови  $\le 120,0$  в 1 мкл и лимфоцитов  $\le 52,0 \times 10^6/\text{л}$ .

На основании полученных критериев сформулировано **диагностическое правило**: при отсутствии положительного результата бактериологического исследования (**большой диагностический критерий**) выявление **2 и более** малых критериев имеет высокую

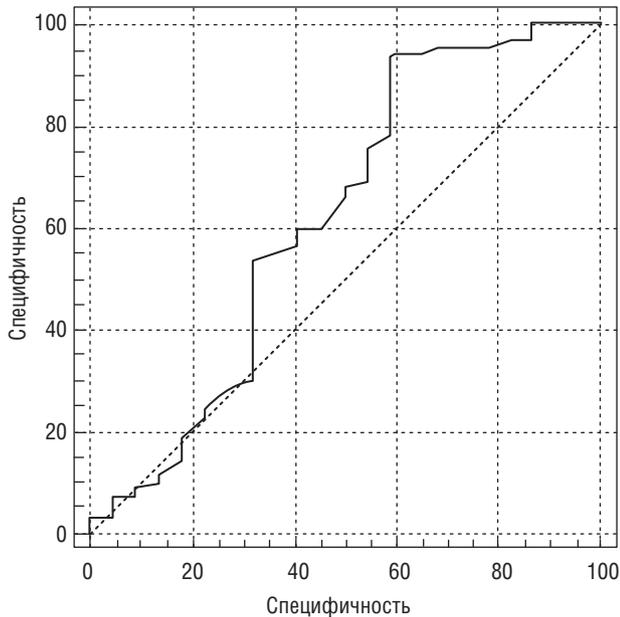
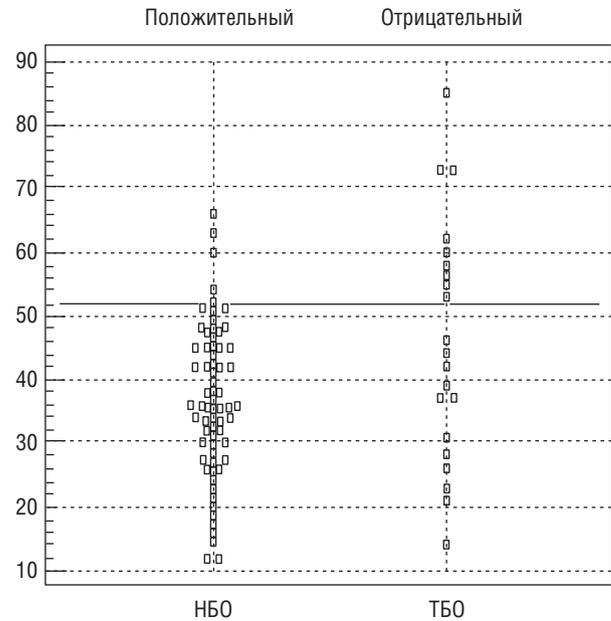


Рис. 5. Лимфоциты  $\leq 52,0\%$  (ROC=0,62; ДИ=0,51–0,72), Se 94,2, Sp 40,9



диагностическую значимость для дифференцирования НБО и туберкулезного остеомиелита (остита). Это правило применяется как на этапе ожидания результатов бактериологического исследования, так и при его отрицательном результате.

Таким образом, при отрицательном результате бактериологического исследования биоптата в пользу НБО с высокой долей вероятности говорит сочетание не менее двух из перечисленных признаков. В свою очередь, моноочаговое (монооссальное) поражение, абсолютное количество палочкоядерных нейтрофилов  $>120,0$  в 1 мкл и/или относительное число лимфоцитов периферической крови  $>52,0\%$  более вероятны для туберкулезного остита.

## Заключение

Схожесть клинических, лучевых и морфологических признаков первично-хронических остеомиели-

тов — небактериального и туберкулезного — требует соблюдения их алгоритма дифференциальной диагностики, включающего большое число лабораторных и инструментальных исследований, в том числе обязательного морфологического и бактериологического изучения материала из очага костного поражения. Ввиду невозможности во многих случаях получить абсолютно достоверный результат дифференциации решение о диагнозе может базироваться на предложенном алгоритме и диагностическом правиле, включающем оценку абсолютного или сочетания дополнительных критериев диагностики.

Реализация алгоритма возможна только при условии междисциплинарного взаимодействия педиатров, детских хирургов, ортопедов, ревматологов и фтизиатров. При этом, несмотря на снижение риска диагностической ошибки, возможность ее, к сожалению, не может быть исключена полностью.

## Список литературы

- Hofmann S.R., Schnabel A., Rösen-Wolff A., Morbach H. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies // The Journal of rheumatology. 2016. Vol. 43, N 11. P. 1956–1964.
- Ferguson P.J., El-Shanti H.I. Autoinflammatory bone disorders // Curr. Opin. Rheumatol. 2007. Vol. 19. P. 492–498.
- Girschick H.J., Zimmer C., Klaus G. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what is it and how should it be treated? // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2007. Vol. 3. P. 733–738.
- Jansson A., Renner E.D., Ramser J. et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients // Rheumatology (Oxford). 2007. Vol. 46. P. 154–160.
- Gikas P.D., Islam L., Aston W., Tirabosco R. Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis // Journal of orthopaedic science. 2009. Vol. 14. P. 505–516.
- Audu G., Nikaki K., Crespi D., Spray D. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and inflammatory bowel disease // Journal

- of pediatric gastroenterology and nutrition. 2015. Vol. 60 (5). P. 586–591.
7. *Tsitsami E., Dermentzoglou V., Moschovi M., Chrousos G.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with concomitant features of juvenile idiopathic arthritis // *Case reports in rheumatology*. 2011. Vol. 2011. P. 210795.
  8. *Dobler C.* Biologic agents and tuberculosis // *Microbiol. spectrum*. 2016. Vol. 4, N 6. TNM17-0026-2016. doi:10.1128.
  9. *Sarkar A.S., Garg A.K., Bandyopadhyay A. et al.* Tuberculosis of Distal Radius Presenting as Cystic Lesion in a Nine-Month-Old Infant: A Rare Case Report // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016. Vol. 10, N 9. P. RD06-RD.
  10. *Hassani M., Ghodsi E., Khooei A. Gharehdaghi M.* Bacille Calmette-Guérin Osteomyelitis // *The archives of bone and joint surgery*. 2015. Vol. 3, N 4. P. 291–295.
  11. *Мушкин А.Ю., Першин А.А.* Туберкулез костей и суставов у детей // *Детская ревматология: атлас / под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. М.: Педиатр, 2015. С. 301–312. [Mushkin A.Yu., Pershin A.A. Tuberkulez kostej i sustavov u detej // Detskaya revmatologiya: atlas / pod red. A.A. Baranova, E.I. Alekseevoj. Moscow: Izdatel'stvo Peditr, 2015. S. 301–312 (In Russ.)].*
  12. *International standards for Tuberculosis Care. 3<sup>d</sup> ed. Geneva: WHO, 2014. 92 p.*
  13. *Лечение туберкулеза. Рекомендации. 4-е изд. (русс.). ВОЗ, 2011. 185 с. [Lechenie tuberkuleza. Rekomendacii. 4-e izdanie (russ.). VOZ, 2011. 185 s. (In Russ.)].*
  14. *Treatment of tuberculosis: guidelines. 4<sup>th</sup> ed. WHO/HTM/TB/2009.42.*

Поступила в редакцию: 11.10.2018 г.

### Сведения об авторах:

*Мушкин Александр Юрьевич* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, руководитель клиники детской хирургии и ортопедии, координатор направления «Внелегочный туберкулез», программный руководитель AOSpine-центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Политехническая ул., д. 32; e-mail: aymushkin@mail.ru;

*Костик Михаил Михайлович* — доктор медицинских наук, и. о. заведующего кафедрой госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, ул. Литовская, д. 2; e-mail: kost-mikhail@yandex.ru;

*Копчак Ольга Леонидовна* — кандидат медицинских наук, врач-ревматолог педиатрического отделения Кировской областной детской клинической больницы, главный внештатный детский ревматолог Министерства здравоохранения Кировской области; 610000, ул. Менделеева, д. 16; e-mail: olgakopchak@mail.ru;

*Малетин Алексей Сергеевич* — врач-хирург Клиники детской хирургии и ортопедии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Политехническая ул., д. 32; e-mail: maletin\_aleksei@mail.ru;

*Зорин Вячеслав Иванович* — врач-хирург Клиники детской хирургии и ортопедии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 194064, Политехническая ул., д. 32; e-mail: zoringlu@yandex.ru.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-515-57001.