

# Патоморфологические особенности поражения костей и корреляция клинических, клинико-лабораторных и морфометрических показателей у больных склерозирующим гематогенным остеомиелитом с латентным течением (Гарре)

В.В. Григоровский, А.С. Гордий, О.Б. Лютко, А.В. Григоровская

ГУ «Институт травматологии и ортопедии Национальной академии медицинских наук Украины»  
Бульварно-Кудрявская ул., д. 27, 01054, г. Киев, Украина

## Реферат

**Актуальность.** Среди случаев гематогенного остеомиелита (ГО) с латентным течением важное место занимает склерозирующий остеомиелит (СГО), известный в литературе как остеомиелит Гарре. Патоморфологические исследования СГО нужны для улучшения дифференциальной диагностики, прогнозирования морфологических особенностей очагов и выбора оптимальной тактики лечения.

**Цель исследования** — установить статистические различия между проявлениями различных форм заболевания и корреляцию между клиническими, клинико-лабораторными и морфометрическими показателями поражения костей у больных склерозирующим гематогенным остеомиелитом.

**Материал и методы.** Материалом исследования послужили фрагменты тканей пораженных костей 25 больных с СГО, диагностированным клиническими, клинико-лабораторными, визуализирующими и морфологическими методами. Использованы градационные морфометрические показатели, отражающие состояние тканей очага поражения. Проведены частотный анализ качественных признаков и корреляционный анализ связей между клиническими и клинико-лабораторными показателями с одной стороны, и морфометрическими показателями — с другой, с определением коэффициента ассоциации.

**Результаты.** Патоморфологическое исследование очагов СГО показало, что, несмотря на общее сходство морфологических проявлений, поражения костей в отдельных случаях СГО различаются. Около 2/3 всех случаев соответствуют фиброзирующей форме, при которой отсутствуют даже мелкие очаги экссудативного воспаления. Примерно в 1/3 всех случаев, кроме фиброза, остеосклероза и перестройки, очаги остеомиелита содержат микроабсцессы, свидетельствующие о гнойном воспалении, встречаются также мелкие секвестры. У больных с разными формами СГО наибольшие различия выявлены по таким показателям, как доля палочкоядерных нейтрофилов крови и СОЭ. В случаях продолжительного течения СГО чаще встречается фиброзирующая форма поражения, при более коротких сроках (1–2 года) — фиброзирующая форма с микроабсцедированием.

Между клиническими и клинико-лабораторными показателями с одной стороны и морфометрическими показателями — с другой установлен ряд корреляционных зависимостей.

**Выводы.** Патоморфологические особенности поражения костей при СГО неоднородны. Стереотипными изменениями, наблюдающимися в каждом случае, являются значительное диффузное фиброзирование костномозговых пространств спонгиозы и костных регенератов, перестройка костной ткани с постепенным нарастанием остеосклероза, персистирование продуктивного воспаления. Лишь в некоторых случаях присутствуют мелкие очаги экссудативного воспаления — микроабсцессы, содержащие микросеквестры.

**Ключевые слова:** склерозирующий гематогенный остеомиелит Гарре, патоморфологические изменения, морфометрические показатели.

DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-96-107

Григоровский В.В., Гордий А.С., Лютко О.Б., Григоровская А.В. Патоморфологические особенности поражения костей и корреляция клинических, клинико-лабораторных и морфометрических показателей у больных склерозирующим гематогенным остеомиелитом с латентным течением (Гарре). *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(1):96-107. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-96-107.

**Cite as:** Grigorovsky V.V., Gordy A.S., Lyutko O.B., Grigorovskaya A.V. [Pathomorphological Features of Bone Lesions and Correlation of Clinical, Laboratory and Morphometric Criteria in Patients with Latent Sclerosing Hematogenous Osteomyelitis (Garré)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2018;24(1):96-107. (in Russian). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-96-107.

Григоровский Валерий Владимирович. Бульварно-Кудрявская ул., д. 27, 01054, г. Киев, Украина / Valery V. Grigorovsky. 27, Bulvarno-Kudryavskaya ul., 01054, Kiev, 01054, Ukraine; e-mail: val\_grigorov@bigmir.net

Рукопись поступила/Received: 17.01.2018. Принята в печать/Accepted for publication: 19.02.2018.

# Pathomorphological Features of Bone Lesions and Correlation of Clinical, Laboratory and Morphometric Criteria in Patients with Latent Sclerosing Hematogenous Osteomyelitis (Garré)

V.V. Grigorovsky, A.S. Gordy, O.B. Lyutko, A.V. Grigorovskaya

Research Institute for Traumatology and Orthopaedics of National Academy of Medical Sciences of Ukraine  
27, Bulvarno-Kudryavskaya ul., 01054, Kiev, Ukraine

## Abstract

**Introduction.** Sclerosing hematogenous osteomyelitis of Garré (SHO) holds a significant place among cases of latent hematogenous osteomyelitis. Pathomorphological studies of sclerosing hematogenous osteomyelitis are needed to improve differentiated diagnostics, to prognosticate morphology specifics of nidus and to choose the optimal treatment tactics.

**Purpose of the study** – to identify statistical differences between manifestation patterns of various disease types and correlation between clinical, laboratorial and morphometric criteria of bone lesions in patients with sclerosing hematogenous osteomyelitis.

**Material and Methods.** The authors studied tissue fragments of affected bones of 25 patients with SHO which was diagnosed by clinical, laboratorial, visualizing and morphological methods. Gradation morphometric criteria were used to reflect condition of nidus tissues. The authors made the analysis of qualitative characters and correlation analysis of dependencies between clinical and laboratorial criteria on the one hand, and with morphometric criteria – on the other, and identified association factor.

**Results.** Pathomorphological study of SHO nidus demonstrated variances of bone lesions in separate disease cases despite the overall similarity of morphological manifestation. About 2/3 of all cases correspond to fibrosing type whereby even small exudative inflammation sites are absent. In about 1/3 of all cases apart from fibrosis, osteosclerosis and remodeling, the osteomyelitis niduses contain microabscesses indicative of suppurative inflammation as well as the authors observed small sequestration. The maximum differences in patients with various types of SHO were identified in such parameters as share of stab microphages and erythrocyte sedimentation rate (ESR). In cases of long term morbidity the fibrosing disease type is prevailing, in cases of short term lesion (1–2 years) – a fibrosing type with microabscesses formation.

A series of correlation dependencies was reported between clinical and laboratorial criteria on the one hand, and with morphometric criteria – on the other hand.

**Conclusion.** Pathomorphological features of bone lesions in sclerosing hematogenous osteomyelitis are nonhomogeneous. Every case in the study demonstrated stereotype alterations such as substantial diffuse fibroses of marrow spaces in cancellous bone and bone regenerate, remodeling of bone tissues with gradual acceleration of osteosclerosis and persisting productive inflammation. Only in some cases featured small sites of exudative inflammation – microabscesses with microsequestration.

**Keywords:** Garre's sclerosing osteomyelitis, pathomorphological alterations, morphometric criteria.

DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-96-107

**Competing interests:** the authors declare that they have no competing interests.

**Funding:** the authors have no support or funding to report.

**Consent for publication:** the patient provided voluntary consent for publication of case data.

## Введение

Проблемы гематогенного остеомиелита (ГО) продолжают оставаться актуальными для ортопедии, травматологии, детской хирургии и вертебрологии [1–5]. Известно, что некоторые случаи гематогенного остеомиелита по характеру клинического течения отличаются от токсического или септического остеомиелита, протекая без системных, а иногда и выраженных локальных признаков инфекционного воспа-

лительного поражения. В литературе такой вариант обозначают как клинически атипичный, подострый, первично-хронический ГО, остеомиелит с латентным течением. При этом определяющими являются клинические и клинико-лабораторные симптомы заболевания. Публикации последних лет свидетельствуют, что соотношение острого и так называемого подострого ГО постепенно меняется в пользу подострого [1, 3, 4]. Мы в своей работе случаи ГО, протекающие без

резкой интоксикации, выраженного экссудативного воспаления, например, гнойного или фибринозно-гнойного, наличия свищей предложили обозначать как «гематогенный остеомиелит с латентным клиническим течением» [6].

Клиническая картина во многих случаях не совпадает с патоморфологическими характеристиками локального поражения, то есть не связана тесно с формой и другими свойствами воспалительного очага (деструктивной, фиброзирующей, размерами, локализацией, топографией и т.п.) [7]. Опыт сотен собственных патоморфологических исследований тканей очагов ГО убеждает, что остеомиелит с латентным течением, с точки зрения как клиники, так и патоморфологии, не является однородным понятием, поскольку сходная клиническая картина может наблюдаться при поражениях принципиально различных форм, например, абсцесса Броди как типичной деструктивной формы очага, а также склерозирующего гематогенного остеомиелита (СГО), известного в литературе как остеомиелит Гарре [8–12].

Детальных патоморфологических исследований СГО на значительном материале с учетом клинических, клинико-лабораторных данных и применением объективных морфологических критериев оценки состояния тканей пораженной кости ранее не проводилось. Подобные исследования могли бы способствовать углублению представлений об особенностях строения очагов СГО, содействовать дифференциальной диагностике, прогнозированию морфологических особенностей очагов, отработке оптимальной тактики хирургического и консервативного лечения этого серьезного заболевания.

**Цель исследования** — установить статистические различия между проявлениями различных форм заболевания и корреляционные связи между клиническими, клинико-лабораторными и морфометрическими показателями поражения костей у больных склерозирующим гематогенным остеомиелитом.

### Материал и методы

Материалом исследования послужили фрагменты тканей пораженных костей 25 больных с СГО, диагностированным с использованием клинических, клинико-лабораторных, визуализирующих и морфологических методов. Пациентам по соответствующим показаниям выполняли некрэктомию с последующей пролонгированной антибиотикотерапией. При клиническом обследовании учитывали ряд клинических и клинико-лаборатор-

ных показателей (табл. 1). Пяти больным операции выполняли дважды (интервалы между резекциями пораженных костей составили 6, 13, 18, 33, 53 мес.), одной больной — трижды (интервалы — 1 и 30 мес.). Ткани очагов СГО, резецированные с интервалами, оценивали как отдельные клинические случаи. Локализации очагов СГО, где производили некрэктомию: большеберцовая кость — 12, ключица — 9, бедренная кость — 4, малоберцовая — 2, плечевая, таранная, подвздошная, лобковая, ребро — по одному случаю.

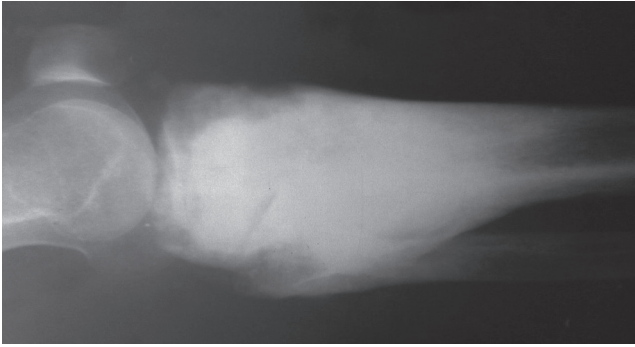
Нами было выполнено 32 гистологических и морфометрических исследования. Резецированные фрагменты костной ткани распиливали на блоки размером до 1,5×2 см, которые после декальцинации в 5% азотной кислоте и проводки в спиртах и органических растворителях заливали в целлоидин или парафин. Гистологические срезы толщиной 7–10 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также гематоксилином и пикрофуксином по Ван Гизону.

После патогистологического исследования проводилась градационная квантификация ряда морфометрических показателей, которые отражают состояние тканей очага поражения. На основании этих показателей проводили градационно-частотный анализ непараметрических значений и корреляционный анализ связей между клиническими и клинико-лабораторными показателями с одной стороны и морфометрическими показателями — с другой.

**Статистические методы.** Определяли абсолютную величину, знак и степень статистической значимости коэффициента ассоциации Пирсона.

### Результаты исследования

**Патоморфологические изменения в очагах поражения костей.** Очаги СГО отличались нечеткостью границ: пораженные участки постепенно переходили в ткань малоизмененных отделов кости. Нередко наблюдалось поражение половины, двух третей кости или даже субтотальное. На рентгенограммах и КТ определялось веретеновидное или булавовидное утолщение длинной кости с расширением кортекса за счет более или менее плотных эндостальных и периостальных костных регенератов, которые обычно были ассимилированы с кортексом (рис. 1). Сужение костномозговой полости обусловлено ростом эндостальных костных регенератов. В некоторых случаях на фоне утолщения и остеосклероза кортекса встречались участки остеодеструкции в виде полиморфных, местами сливающихся резорбционных полостей, что создавало картину в виде «изъеденной молью» плотной ткани (рис. 2).



**Рис. 1.** Значительное утолщение и остеосклероз участка кости при СГО. Рентгенологическая картина симулировала остеосклеротический подтип центральной остеосаркомы.  
Рентгенограмма большеберцовой кости пациентки 31 года

**Fig. 1.** Substantial thickening and osteosclerosis of bone in SHO. X-ray picture simulated osteosclerotic subtype of central osteosarcoma.  
X-ray of a female patient, 31 y.o.

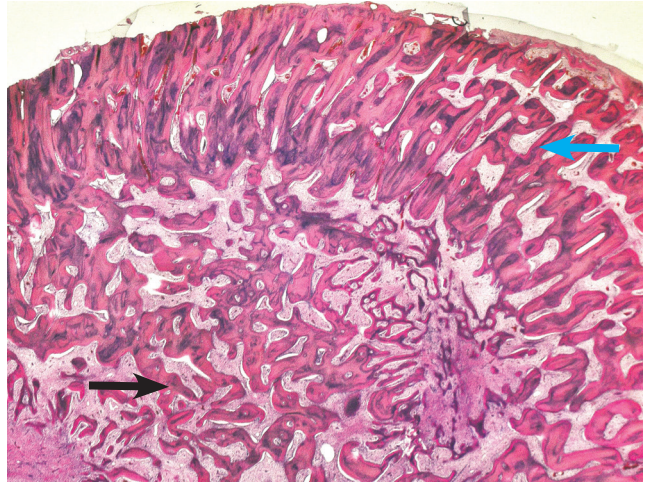


**Рис. 2.** Резкое утолщение кортекса и обширные участки остеодеструкции в диафизе кости при СГО (границы очага указаны стрелками).  
КТ-скан плечевой кости пациентки 13 лет

**Fig. 2.** Sharp cortex increase and extensive osteodestruction sites in humerus diaphysis in case of SHO (nidus border is marked by arrows).  
CT scan of humerus, female patient of 13 y.o.

Особенностью поражения ключицы СГО являлась резко выраженная rareфикация костной ткани с преобладанием сливающихся резорбционных полостей, заполненных фиброзной тканью. При этом остеосклероз в пределах очага был выражен значительно слабее, чем в длинных костях конечностей, что дает основание обозначать подобное поражение ключицы скорее как фиброзирующий ГО.

В целом патологические изменения кости, пораженной СГО, представляли топографически сложное сочетание резорбтивных, фиброзирующих, воспалительно-инфильтративных, репаративных и остеосклерозирующих проявлений (рис. 3).



**Рис. 3.** Распространенные эндостальные (черная стрелка) и периостальные (голубая стрелка) губчатые костные регенераты, ассимилированные с резко rareфицированным кортексом; фиброз костномозговых пространств при СГО.  
Гистопрепарат ключицы пациента 14 лет.  
Окраска гематоксилином и эозином.  
Ув.  $\times 10$

**Fig. 3.** Endosteal (black arrow) and periosteal (blue arrow) cancellous bone regenerates, assimilated with sharply rarefied cortex; marrow spaces fibrosis in SHO. Histology specimen of clavicle, male patient of 14 y.o. Staining by hematoxylin and eosin.  
Mag.  $\times 10$

В компактной кости, которая содержала неравномерной ширины резорбционные полости, часто определялись малые и большие интерстициальные остеонекрозы. Наименее измененные отделы кортекса сохраняли остеоное строение, однако встречались отдельные каналы, расширенные вследствие остеорезорбции. В других местах компактная кость кортекса была настолько rareфицирована, что трудно было обозначить контуры предсуществующих периостальной и эндостальной поверхностей. Вместо этого на поверхностях присутствовали многослойные периостальные костные регенераты, большей частью губчатого строения. Объемные костные регенераты на эндостальной поверхности распространялись вглубь костномозговой полости. Периостальные костные регенераты, сильно rareфицированный кортекс и губчатые эндостальные регенераты были ассимилированы в единое целое так, что едва разграничивались и совместно подвергались перестройке. Подобные изменения наиболее ярко проявлялись в пораженной ключице.

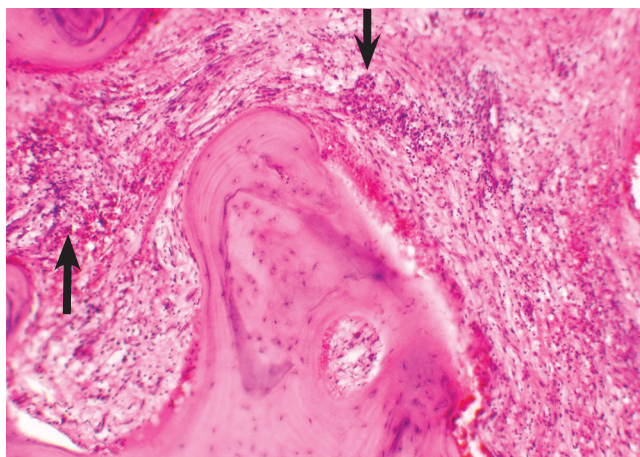
В сосудистых каналах и резорбционных полостях кортекса и костных регенератов содержалась более или менее зрелая фиброзная ткань, в которой постоянно определялись признаки персистирующе-

го неспецифического продуктивного воспаления. Так, в большинстве локализаций биоптатов костной ткани выявляли мелкие клеточные скопления в несколько десятков клеток, состоявшие из мононуклеаров (лимфоцитов и моноцитов), макрофагов и плазмочитов — активность такого продуктивного воспаления обозначали как низкую (рис. 4).

Иногда в ячейках спонгиозы преобладала плотная, даже сливающаяся, клеточная инфильтрация, а в инфильтратах наблюдалась примесь нейтрофилов. Встречались также участки коагуляци-

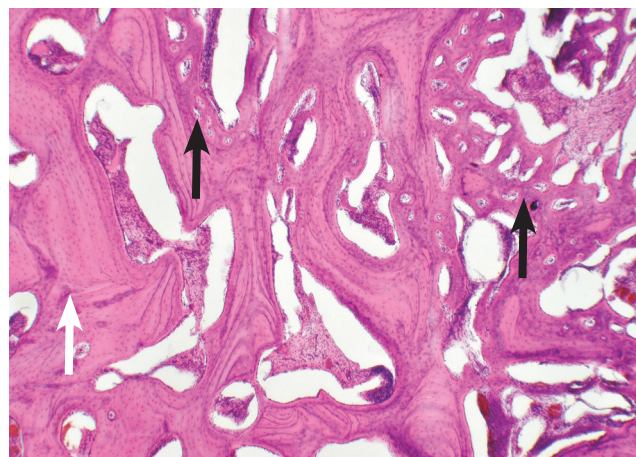
онных некрозов фиброзной ткани — в этом случае активность продуктивного воспаления считали высокой (рис. 5).

Для всех случаев СГО были характерны выраженные признаки резорбции компактной и губчатой кости, которые вместе с новообразованными периостальными и эндостальными регенератами создавали картину неравномерной rarefакции, иногда напоминающей причудливые пролифераты атипичной костной ткани при остеосаркоме (рис. 6).



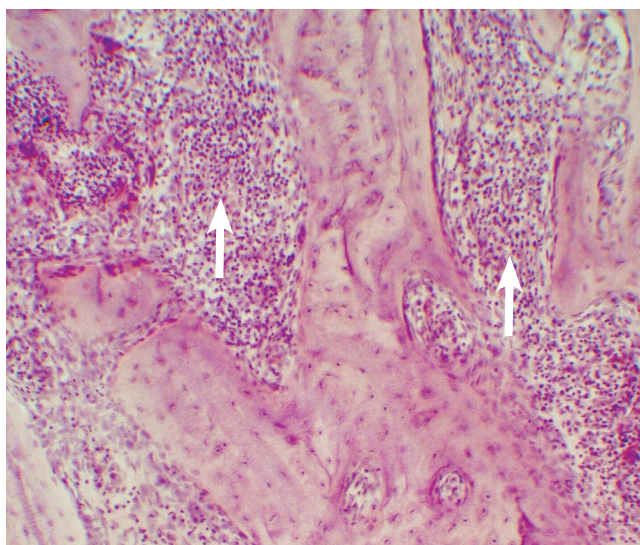
**Рис. 4.** Очаговые клеточные инфильтраты (указаны стрелками) среди фиброзной ткани в межбалочных пространствах, что соответствует продуктивному воспалению низкой активности при СГО. Гистопрепарат ключицы пациентки 24 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Общее ув.  $\times 75$

**Fig. 4.** Nidus cellular infiltrate (marked by arrows) within fibrous tissue corresponding to low activity productive inflammation in SHO. Histology specimen of female patient, 24 y.o. Staining by hematoxylin and eosin. Mag.  $\times 75$



**Рис. 6.** Активная перестройка костной ткани кортекса с образованием незрелых эндостальных регенератов на поверхностях резорбционных полостей (указаны стрелками) при СГО. Гистопрепарат ключицы пациентки 11 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Общее ув.  $\times 30$

**Fig. 6.** Active remodeling of cortical bone with formation of immature endosteal regenerates on the surface of resorption cavities (marked by arrow) in SHO. Histology specimen of clavicle, female patient T., 11 y.o. Staining by hematoxylin and eosin. Mag.  $\times 30$

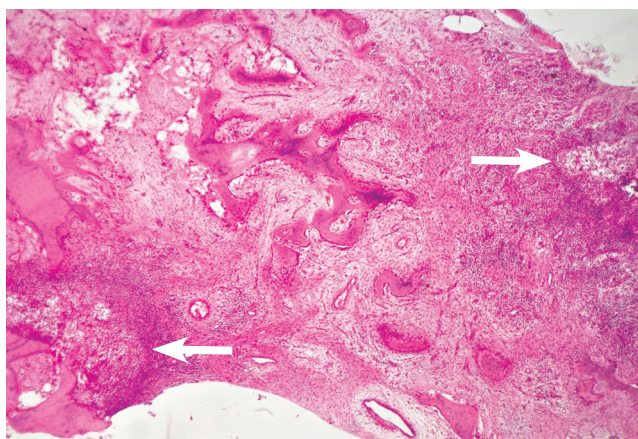


**Рис. 5.** Плотные воспалительные инфильтраты (указаны стрелками) в межтрабекулярных пространствах, что соответствует продуктивному воспалению высокой активности при СГО. Гистопрепарат бедренной кости пациента 11 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Общее ув.  $\times 75$

**Fig. 5.** Dense inflammatory infiltrates (marked by arrow) in intertrabecular areas corresponding to high activity productive inflammation in SHO. Histology specimen of femur, male patient of 11 y.o. Staining by hematoxylin and eosin, mag. Mag.  $\times 75$

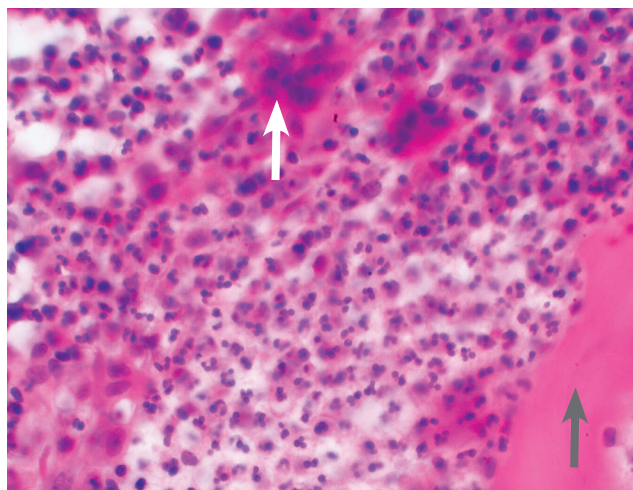
В кортексе содержались полиморфные резорбционные полости, на стенках которых в повышенном количестве обнаруживались многоядерные остеокласты (преобладание признаков фазы резорбции) или наслоения активных остеобластов (преобладание признаков фазы остеогенеза). Сочетаясь, эти признаки свидетельствовали о высокой активности процессов перестройки костной ткани кортекса и спонгиозы. Приблизительно в каждом третьем случае среди резорбционных полостей в кортексе и костных регенератах обнаруживали мелкие очажки гнойного воспаления в виде микроабсцессов диаметром 1–3 мм (рис. 7).

В подобных абсцессах содержались скопления нейтрофилоцитов и макрофагов, иногда с примесью фибрина, в некоторых встречались также микросеквестры с признаками продолжающейся остеорезорбции и многочисленными остеокластами на поверхности и среди клеток экссудата (рис. 8). Стенки микроабсцессов были построены из грануляционной ткани в состоянии гнойного или фибринозно-гнойного воспаления. Кроме наличия или отсутствия микроабсцессов, другие характеристики состояния тканей в очаге воспаления (фиброзирование, воспалительная инфильтрация, активная перестройка) при обеих формах СГО были однотипными.



**Рис. 7.** Фиброзирующая форма СГО с микроабсцедированием. Среди фиброзированного костного мозга спонгиозы встречаются микроабсцессы (указаны стрелками). Гистопрепарат дистальной трети малоберцовой кости пациентки 13 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Общее ув.  $\times 24$

**Fig. 7.** Fibrosing SHO with microabscesses (marked by arrows) within fibrosing marrow of cancellous bone. Histology specimen of distal third of fibula, female patient, 13 y.o. Staining by hematoxylin and eosin. Mag.  $\times 24$



**Рис. 8.** Содержимое микроабсцесса при СГО представлено гнойным экссудатом с преобладанием нейтрофилоцитов и микросеквестрами (указан серой стрелкой), в составе инфильтрата встречаются многоядерные клетки — остеокласты (указан белой стрелкой). Гистопрепарат ключицы пациентки 17 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Общее ув.  $\times 300$

**Fig. 8.** Microabscess in SHO containing purulent effluent with prevalence of macrophages and microsequestering (grey arrow), infiltrate contains osteoclasts (white arrow). Histology specimen of clavicle, female patient, 17 y.o. Staining by hematoxylin and eosin. Mag.  $\times 300$

При сравнении морфологических особенностей очагов в резектатах, полученных от одного и того же больного в разные сроки заболевания (интервалы между операциями существенно различались — см. выше), было установлено, что в трех подобных случаях форма очага оставалась прежней (2 случая — форма фиброзирующая с микроабсцедированием, 1 случай — форма фиброзирующая). В трех случаях форма изменилась: если при первой операции форма во всех подобных наблюдениях соответствовала фиброзирующей с микроабсцедированием, то форма очага при второй операции определена как фиброзирующая, т.е. как вариант с более низкой активностью воспалительного процесса.

**Клинические и клинко-лабораторные показатели.** Данные статистического анализа средних параметров и частоты при обеих формах СГО по некоторым клиническим, клинко-лабораторным и морфометрическим показателям представлены в таблице 1.

Таблица 1/Table 1

Средние параметры и частота встречаемости случаев с отдельными градациями клинических, клинико-лабораторных и морфометрических показателей у больных различными формами склерозирующего гематогенного остеомиелита с латентным течением (Гарпе)

Mean parameters and incidence rate of cases with separate gradation of clinical, laboratorial and morphometric criteria of patients with various types of latent sclerosing hematogenous osteomyelitis (SHO)

Название показателя	Характеристика показателей, единицы измерения и градации выраженности	Средние мерные и частотные параметры при СГО различных форм очагов		
		Форма фиброзирующая	Форма фиброзирующая с микроабсцедированием	Статистическое сравнение средних значений и частот
<b>Клинические показатели</b>				
Возраст больных во время биопсии	Параметрический показатель, лет	20* 16,57±2,90	12* 15,96±2,25	30* 0,147 (p = 0,395)
Общая продолжительность заболевания к моменту биопсии	Параметрический показатель, мес.	16* 60,81±38,29	8* 16,25±6,78	22* 0,811 (p = 0,290)
Размеры изображения патологического очага на рентгене, КТ или МРТ перед биопсией	Параметрический показатель, см×см	15* 12,25±1,95	9* 13,44±3,64	22* 0,316 (p = 0,379)
<b>Клинико-лабораторные показатели</b>				
Содержание лейкоцитов в общем анализе крови	Параметрический показатель, тыс. клеток в куб. мм	14* 6,62±0,36	9* 7,02±0,62	21* 0,599 (p = 0,333)
Палочкоядерные лейкоциты (ПЯЛ)	Параметрический показатель, доля ПЯЛ из 100 клеток лейкоцитарной формулы	13* 2,54±0,56	9* 5,22±1,50	20* 1,903 (p = 0,066)
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	Параметрический показатель, мм/ч	14* 15,36±3,37	9* 21,89±4,55	21* 1,174 (p = 0,201)
С-реактивный протеин	Параметрический показатель, мг/л	10* 30,60±11,68	6* 20,00±6,51	14* 0,660 (p = 0,321)
Агглютинация с поливалентным штаммом золотистого стафилококка	Параметрический показатель, измеряется диагностическим титром разведений –1	11* 887,27±206,22	6* 960,00±143,11	15* 0,241 (p = 0,388)
Антистрептолизин-О	Параметрический показатель, измеряется в условных единицах	11* 254,55±42,35	6* 266,67±66,67	15* 0,161 (p = 0,394)
Высеивание бактерий из тканей очага	Непараметрический показатель Низкая степень: отсутствие роста	12/14** 85,71%	6/6** 100,00%	$\chi^2 = 0,026^{##}$ p>0,1
	Высокая степень: высеян <i>St. aureus</i> или <i>epidermidis</i>	2/14** 14,29%	0/6** 0,00%	
<b>Морфометрические показатели</b>				
Форма очага склерозирующего остеомиелита	Непараметрический показатель Низкая степень: фиброзирующая	20/32** 62,50%	–	–
	Высокая степень: фиброзирующая с микроабсцедированием	–	12/32** 37,50%	–

Название показателя	Характеристика показателей, единицы измерения и градации выраженности	Средние мерные и частотные параметры при СГО различных форм очагов		
		Форма фиброзирующая	Форма фиброзирующая с микроабсцедированием	Статистические сравнения средних значений и частот
Вид преобладающего продуктивного воспаления в ткани очага	Непараметрический показатель Низкая степень: преобладает воспаление низкой активности	19/20** 95,00%	10/12** 83,33%	$\chi^2 = 0,221^{##}$ $p > 0,1$
	Высокая степень: преобладает воспаление высокой активности, не учитывая микроабсцедирования	1/20** 5,00%	2/12** 16,67%	—
Наличие мелких секвестров в микроабсцессах	Непараметрический показатель Низкая степень: секвестры отсутствуют	20/20** 100,00%	6/12** 50,00%	$\chi^2 = 9,244^{##}$ $p < 0,005$
	Высокая степень: мелкие секвестры присутствуют	0/20** 0,00%	6/12** 50,00%	—

\* — в такие ячейки введены: количество случаев, средняя величина  $\pm$  стандартная ошибка средней; \*\* — в такие ячейки введены: количество случаев, отвечающих этой градации / число учтенных случаев при оценке этого показателя, частота встречаемости случаев этой градации, в %; # — в такие ячейки введены: число степеней свободы  $k = n_1 + n_2 - 2$ , фактическое значение критерия Стьюдента  $t_\phi$  и вероятность ошибки при оценке разницы средних значений в группах сравнения; ## — в такие ячейки введены: фактическое значение критерия  $\chi^2$  и вероятность ошибки при оценке различий частот в группах сравнения.

Средний возраст больных СГО составлял около 16 лет, причем больных старше 20 лет было лишь 6. Можно считать, что это заболевание наблюдается преимущественно у детей и подростков. Общая продолжительность заболевания при отдельных формах СГО весьма широко варьировала, особенно при фиброзирующей форме, когда средняя продолжительность заболевания значительно превышала средний параметр в группе больных с фиброзирующей формой СГО с микроабсцедированием. Впрочем, среди случаев СГО с наиболее короткими сроками давности (до 4 мес. включительно, всего 6 больных) четыре соответствовали фиброзирующей форме, а два — фиброзирующей с микроабсцедированием. Средний параметр условной площади изображения патологического очага в группе больных с фиброзирующей формой СГО с микроабсцедированием несколько превышал средний параметр площади в группе больных с фиброзирующей формой СГО.

Среди клинико-лабораторных показателей средние параметры удельного количества лейкоцитов в крови, доли палочкоядерных лейкоцитов, СОЭ, агглютинации со штаммом золотистого стафилококка и антистрептолизина-О в группе больных с формой СГО фиброзирующей с микроабсцедированием были несколько выше по сравнению со средними параметрами этих показателей

в группе больных с фиброзирующей формой СГО. В то же время средние показатели С-реактивного протеина оказались выше в подгруппе больных фиброзирующей формой СГО. Однако следует отметить, что параметры некоторых из названных клинических и клинико-лабораторных показателей сильно варьировали, что обусловило недостаточную статистическую значимость различий между средними. Из показателей, приведенных в таблице 1, лишь средний параметр доли палочкоядерных лейкоцитов анализа крови в подгруппе больных фиброзирующей формой СГО был ниже, чем в подгруппе больных формой фиброзирующей с микроабсцедированием ( $p < 0,1$ ).

При микробиологическом исследовании тканей патологического очага СГО бактерии (золотистый и эпидермальный стафилококк) высевали редко: из 20 случаев лишь в 2 выделены бактерии, оба — у больных фиброзирующей формой очага поражения.

**Морфометрические показатели.** Анализ частоты встречаемости случаев отдельных градаций морфометрических показателей состояния тканей очагов поражения (см. табл. 1) показал, что несколько чаще наблюдались случаи фиброзирующей формы СГО, чем формы фиброзирующей с микроабсцедированием. При фиброзирующей форме в подавляющем большинстве случаев обна-



руживали продуктивное воспаление низкой активности. В случаях формы фиброзирующей с микроабсцедированием, за пределами микроабсцессов также преобладало продуктивное воспаление низкой активности, однако доля случаев с воспалением высокой активности была втрое больше, чем при фиброзирующей форме (различие частоты статистически не значимо при имеющемся количестве наблюдений). При фиброзирующей форме с микроабсцедированием внутри микроабсцессов в половине наблюдений встречались секвестры, в то время как при фиброзирующей форме секвестры не выявлялись ни разу (различие частот статистически значимо).

**Корреляционные связи между клиническими, клинико-лабораторными и морфометрическими показателями.** Исследование корреляционных связей между клиническими, клинико-лабора-

торными, с одной стороны, и отдельными морфометрическими показателями с другой, с расчетом коэффициента ассоциации установило, что параметры коэффициента ассоциации находятся в диапазоне значений слабых или очень слабых, с недостоверными значениями при имеющемся количестве наблюдений (табл. 2). Так, наибольшие абсолютные значения коэффициента  $r_a$  ( $>0,2$ ) зарегистрированы между следующими показателями:

1. Размеры изображения патологического очага — вид преобладающего продуктивного воспаления в ткани очага — зависимость отрицательная ( $p>0,1$ ). Это означает, что приблизительно в 1/4 случаев СГО активность продуктивного воспаления в ткани очага отрицательно связана с размерами очага: в очагах более крупных размеров чаще встречается продуктивное воспаление низкой активности и наоборот.

Таблица 2/Table 2

**Корреляционные зависимости между клиническими, клинико-лабораторными и морфометрическими показателями больных склерозирующим гематогенным остеомиелитом с латентным течением**  
**Correlation dependencies between clinical, laboratorial and morphometric criteria in patients with latent SHO**

Клинический или клинико-лабораторный показатель	Морфометрический показатель	Число учтенных случаев с обоими показателями	Коэффициент ассоциации Пирсона и значимость его параметра		
			$r_a$	$t_\phi$	$p$
Размеры изображения патологического очага на рентгене, КТ или МРТ перед биопсией Низкая степень: $<12$ см $\times$ см; Высокая степень: $\geq 12$ см $\times$ см	Вид преобладающего продуктивного воспаления в ткани очага Низкая степень: преобладает воспаление низкой активности; Высокая степень: преобладает воспаление высокой активности	24	-0,277	1,414	0,148
Палочкоядерные лейкоциты (ПЯЛ) Низкая степень: $\leq 2$ ; Высокая степень: $> 2$	Форма очага склерозирующего остеомиелита Низкая степень: фиброзирующая; Высокая: фиброзирующая с микроабсцедированием	22	+0,354	1,778	0,088
	Секвестры в микроабсцессах Низкая степень: секвестры отсутствуют; Высокая степень: секвестры присутствуют	22	+0,236	1,138	0,154
Высеивание бактерий из тканей очага Низкая степень: бактерии не выделены; Высокая степень: выделены золотистый или эпидермальный стафилококк	Форма очага склерозирующего остеомиелита Низкая степень: фиброзирующая; Высокая: фиброзирующая с микроабсцедированием	14	-0,354	1,414	0,148

Приведены только значения пар показателей, где  $r_a$  был  $>0,2$ ;  $r_a$  — значение коэффициента ассоциации;  $t_\phi$  — фактическое значение критерия Стьюдента при оценке значения  $r_a$ ;  $p$  — вероятность ошибки при оценке значения  $r_a$ .

2. Доля палочкоядерных лейкоцитов в общем анализе крови — форма очага СГО — зависимость положительная ( $p < 0,1$ ). Это означает, что более чем в 1/3 случаев форма очага положительно связана с долей палочкоядерных лейкоцитов: более высокие параметры этого клинико-лабораторного показателя чаще встречаются при форме очага фиброзирующей с микроабсцедированием, более низкие параметры — чаще при фиброзирующей форме.

3. Доля палочкоядерных лейкоцитов — наличие мелких секвестров в микроабсцессах — зависимость положительная ( $p > 0,1$ ). Это означает, что приблизительно в 1/4 случаев присутствие мелких секвестров в очаге СГО положительно связано с долей палочкоядерных лейкоцитов: микросеквестры чаще встречаются в случаях с более высокими параметрами этого клинико-лабораторного показателя.

4. Высевание бактерий из тканей очага — форма очага СГО — зависимость отрицательная ( $p > 0,1$ ). Это означает, что более чем в 1/3 случаев форма очага отрицательно связана с высеиванием бактерий (золотистый, эпидермальный стафилококк) из тканей, что вообще наблюдается в единичных случаях, причем чаще бактерии высеиваются в случаях фиброзирующей формы очага СГО.

### Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования показали, что при СГО особенности патоморфологии поражения неоднородны. С одной стороны, стереотипными патологическими изменениями, наблюдающимися в каждом клиническом случае, являются значительное диффузное фибрирование костномозговых пространств спонгиозы и костных регенератов, активная перестройка костной ткани кортекса и спонгиозы с постепенным нарастанием остеосклероза, персистирование продуктивного воспаления. С другой стороны, в некоторых случаях присутствуют мелкие очаги экссудативного воспаления — микроабсцессы.

Некоторые клинические и клинико-лабораторные показатели при различных формах СГО (фиброзирующей, фиброзирующей с микроабсцедированием) отличаются по средним параметрам. Наиболее существенными из них являются доля палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ, которые повышены в подгруппе больных с формой СГО фиброзирующей с микроабсцедированием. При этой форме СГО продуктивное воспаление высокой активности встречается чаще, чем при фиброзирующей форме.

В ранее выполненных исследованиях СГО подчеркивается, что первично-хронический остеомиелит является негнойным воспалением [9, 13]. Нами же установлено, что, по крайней мере, в трети слу-

чаев гнойно-воспалительный процесс в костях все же наблюдается, однако в виде микроабсцессов.

Обе формы СГО не всегда являются проявлением воспалительного процесса в кости только в хронической стадии заболевания. Так называемые подострый или первично-хронический ГО — понятия клинические, отражающие особенности случаев, при которых острая стадия, то есть первичное воспаление в тканях кости, до этого не измененных, имела латентное, клинически скрытое, малосимптомное или вообще бессимптомное течение.

В нашем исследовании было 6 случаев, когда длительность клинической симптоматики не превышала 4 мес. включительно, из них 2 случая с давностью до 2 мес. (до этого у ребенка не отмечено никакой симптоматики). При этом визуализирующие методы давали основание подозревать опухолевое поражение кости, а по данным биопсийно-морфологического исследования, был установлен диагноз СГО. Следовательно, к случаям СГО можно отнести те, где течение острой стадии ГО не прогрессирует до деструкции костного мозга и костной ткани с образованием макроабсцедирующего очага, а переходит или в исключительно продуктивно-инфильтративное воспаление (чаще), или в воспаление с фибрированием и микроабсцессами. Исходя из этих соображений, можно предположить, что в практике могут наблюдаться случаи, где обе формы СГО встречаются как поздние проявления острой стадии остеомиелита давностью от 2 до 3 мес.

Все же морфогенез СГО мы не склонны представлять однозначно во всех случаях. Нам пришлось гистологически диагностировать у ребенка 8 лет последовательное субтотальное поражение СГО обеих костей голени. В возрасте 2 лет наблюдалось поражение проксимального метафиза малоберцовой кости в форме деструктивного очага (подозревали саркому, однако биопсийное исследование проведено не было), при этом ребенок не получил адекватного лечения. Позднее, в возрасте 3–4 лет, развился тотальный СГО малоберцовой кости в виде фиброзирующей формы, а еще спустя год — субтотальный СГО большеберцовой кости в форме фиброзирующего с микроабсцедированием. В обеих костях голени обнаружены признаки патологического удлинения.

Признавая, что СГО является воспалительным поражением тканей кости с особым латентным клиническим течением, следует отметить, что его морфогенез не является однородным. Наряду со случаями, когда в начале заболевания в очаге воспаления не происходят некроз и деструкция костного мозга и костной ткани, и при этом в патоморфологической картине доминируют фиброзирующие и остеорепаративные изменения,

иногда встречаются наблюдения, в которых после заживления первичного деструктивного очага персистирует продуктивное воспаление, и поражение тканей кости переходит в одну из двух выделенных нами форм СГО. Причинами таких трансформаций воспалительного процесса в пораженной кости предположительно могут быть, с одной стороны, вариации количества и степени патогенности возбудителей, персистирующих в тканях, с другой стороны — вариации факторов общего и местного иммунитета, которые не остаются постоянными на протяжении месяцев и лет течения ГО [3, 4, 6, 9, 13].

По нашему мнению, невозможность выделить из тканей пораженной кости бактерии-возбудители ГО в более чем 40% случаев, окончательно не доказывает отсутствие участия патогенных бактерий как этиологического фактора в патогенезе СГО [1, 4, 9]. Нам представляется, что эти аспекты патогенеза предполагают дальнейшие исследования корреляций клинических, иммунологических и морфологических показателей у больных СГО.

Дифференциальная диагностика двух основных форм СГО может иметь значение для тактики лечения этого заболевания. Наиболее информативными, по нашему мнению, являются данные КТ или МРТ кости: если на сканах среди диффузного склероза встречаются очажки остеодеструкции мелких размеров в виде полиморфных ячеек (кость «грубо изъеденная молью»), можно ожидать, что в этих участках содержатся микроабсцессы (см. рис. 2). Такая форма СГО, по нашему мнению, предполагает использование более агрессивных методов лечения — как хирургического, так и консервативного.

Что касается методов лечения СГО, то большинство авторов склоняются к необходимости сочетать консервативное и хирургическое лечение [1, 3, 12, 14]. Определенные трудности создает выбор метода резекции пораженных тканей кости: внутриочаговой, краевой или блок-резекции. Объем резекции пораженных тканей кости зависит от размеров очага: чем крупнее поражение, тем больше показаний для блок-резекции. Так, в одной из работ приведены результаты лечения 15-летней больной, которой после неэффективного консервативного лечения выполнили блок-резекцию фрагмента пораженной кости длиной около 12 см с последующей костной пластикой и циркулярной фиксацией. Авторы считают, что блок-резекция пораженной части кости является эффективным и безопасным методом лечения СГО [15]. Разумеется, резекция кости большего или меньшего объема должна дополняться длительным (до 1,5–2 мес. и дольше) применением антибиотикотерапии остеотропными препаратами в субмаксимальных дозах [1, 10, 12].

## Заключение

Склерозирующий гематогенный остеомиелит (Гарре) представляет собой особый клинико-морфологический вариант ГО преимущественно у больных детского и подросткового возраста, при котором отсутствуют проявления макродеструктивного поражения костного мозга и костной ткани инфекционным воспалительным процессом, а именно крупные внутрикостные и параоссальные абсцессы, значительного размера секвестры и функционирующие свищи. По клиническим и клинико-лабораторным данным, в большинстве случаев в течении заболевания не наблюдается выраженных симптомов интоксикации, характерных для классического варианта ГО.

Между клиническими и клинико-лабораторными показателями больных СГО, с одной стороны, и морфометрическими показателями поражения тканей кости — с другой, установлены ранее неизвестные корреляционные зависимости вида «клиника — морфология», которые могут быть использованы с целью прогнозирования патоморфологических особенностей этого заболевания.

Пациенты дали добровольное информированное согласие на публикацию клинического наблюдения.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Источник финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

## Литература [References]

1. Wynn Jones H., Beckles V.L.L., Akinola B., Stevenson A.J., Harrison W.J. Chronic haematogenous osteomyelitis in children. An unsolved problem. *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(8):1005-1010. DOI: 10.1302/0301-620X.93B8.25951.
2. Roy M., Somerson J.S., Kerr K.G. and Conroy J.L. Pathophysiology and Pathogenesis of Osteomyelitis. In *Osteomyelitis*. Ed. M.S. Baptista, J.P. Tardivo. InTech; 2012:3-26. Available at: <https://www.intechopen.com/books/osteomyelitis/pathophysiology-and-pathogenesis>.
3. Dartnell J., Ramachandran M., Katchburian M. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis. A systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94(5):584-595. DOI: 10.1302/0301-620X.94B5.28523.
4. Ceroni D., Kampouroglou G., Anderson R., Salvo D. Osteoarticular infections in young children: what has changed over the last years? *Swiss Med Wkly.* 2014; 144:w13971. DOI:10.4414/smw.2014.13971.
5. Mooney J.F. III. Sclerosing osteomyelitis as a complication of pediatric femur fracture fixation. *J Pediatr Orthop B.* 2014;23(6):554-559. DOI: 10.1097/BPB.000000000000103.
6. Григоровский В.В., Грицай Н.П., Гордий А.С., Григоровская А.В. Особенности клинико-морфологической картины и диагностики «атипичных форм» гематогенного остеомиелита длинных

- костей. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2015;(1):5-11.  
Hryhorovskiy V.V., Hrytsai M.P., Hordii A.S., Hryhorovska A.V. [Features of clinical and morphological picture and diagnostics of "atypical forms" of hematogenous osteomyelitis of long bones]. *Ortopedia, travmatologia i protezirovanie* [Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics], 2015;(1):5-11. (in Ukrainian).  
DOI: 10.15674/0030-5987201515-11.
7. Григоровский В.В. Аспекты патоморфологии и номенклатуры в современной классификации неспецифических остеомиелитов. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2013;(3):77-87.  
Grigorovsky V.V. [Aspects of pathomorphology and nomenclature in the modern classification of nonspecific osteomyelitides]. *Ortopedia, travmatologia i protezirovanie* [Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics]. 2013;(3):77-87. (in Russian).
8. Garre's Sclerosing Osteomyelitis. In: *Pediatric Osteoarticular Infections*. Ed. A. Agarwal, A.N. Aggarwal. New Delhi, London: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd.; 2013. pp. 130-131.
9. Vienné P., Exner G.U. Osteomyelitis Sclerosans Garré. *Orthopaede*. 1997;26(10):902-907.  
DOI: 10.1007/PL00003340.
10. Segev E., Hayek S., Lokiec F., Ezra E., Issakov J., Wientroub S. Primary chronic sclerosing (Garré's) osteomyelitis in children. *J Pediatr Orthop B*. 2001;10(4):360-364.
11. Franco-Jiménez S., Romero-Aguilar J.F., Bervel-Clemente S., Martínez-Vázquez M., Álvarez-Benito N., Grande-Gutiérrez P., Maldonado-Yanza R.G. [Garre's chronic sclerosing osteomyelitis with sacral involvement in a child]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2013;57(2):145-149. (in Spanish).  
DOI: doi.org/10.1016/j.recote.2012.11.002.
12. Barra de Moraes F., Melo Vieira Motta T., Assis Severin A., de Alencar Faria D., de Oliveira César F., de Souza Carneiro S. Garré's sclerosing osteomyelitis: case report. *Rev Bras Ortop*. 2014;49(4):401-404.  
DOI: 10.1016/j.rboe.2014.04.010.
13. Абаев Ю.К., Швед И.А., Клецкий С.К. Подострый и первично-хронический остеомиелит в детском возрасте. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2005;(4):54-57.  
Abaev Yu.K., Shved I.A., Kletsky S.K. [Subacute and primary-chronic osteomyelitis in children]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* [Grekov Journal of Surgery]. 2005;(4):54-57. (in Russian).
14. Damir D., Toader E., Crețu A. [Correlational aspects of hematogenous osteomyelitis in children and adults]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2011; 115(1):269-76. (in Romanian).
15. Nikomarov D., Zaidman M., Katzman A., Keren Y., Eidelman M. New treatment option for sclerosing osteomyelitis of Garré. *J Pediatr Orthop B*. 2013; 22(6):577-582.  
DOI: 10.1097/BPB.0b013e32836330a6.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Григоровский Валерий Владимирович* — д-р мед. наук, профессор, врач-патологоанатом высшей категории, главный научный сотрудник отдела патоморфологии ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев, Украина

*Гордий Андрей Степанович* — врач ортопед-травматолог, ординатор отдела костно-гнойной хирургии ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев, Украина

*Лютко Ольга Борисовна* — заведующая лабораторией микробиологии ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев, Украина

*Григоровская Анастасия Валериевна* — врач-патологоанатом отдела патоморфологии ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Киев, Украина

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Valery V. Grigorovsky* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Principal Scientific Associate of the Department for Pathomorphology, Research Institute for Traumatology and Orthopaedics of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

*Andrey S. Gordy* — Orthopedic Surgeon, Department for Purulent Bone Surgery, Research Institute for Traumatology and Orthopaedics of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

*Olga B. Lyutko* — Head of the Laboratory for Microbiology, Research Institute for Traumatology and Orthopaedics of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

*Anastasia V. Grigorovskaya* — Pathoanatomist of the Department for Pathomorphology, Research Institute for Traumatology and Orthopaedics of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine