

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.71-006-079.4:616.71-018.46-002-033::611-018.5
DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-58-62

А. Н. Ткаченко¹, О. Ф. Нур¹, А. А. Корнеев², Л. Е. Шарова¹,
И. Э. Ицкович¹, И. И. Кушнирчук², А. Ю. Черкасов¹

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОСТЕЙ

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ЦЕЛЬ. Разработать математическую модель дифференциальной диагностики гематогенного остеомиелита и злокачественной опухоли костей. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Проведен ретроспективный анализ данных о 127 больных, у которых проводилась дифференциальная диагностика между гематогенным остеомиелитом и злокачественными опухолями костей. Ретроспективные показатели валидности: чувствительность (Se) – 53,12 % (42,66–63,39 %), специфичность (Sp) – 70,97 % (51,96–85,78 %). Сведения о 96 больных, у которых впоследствии был диагностирован гематогенный остеомиелит, сравнивали с данными о 31 пациенте с морфологически подтвержденными злокачественными новообразованиями костной ткани. При этом применяли метод последовательного анализа. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При изучении сведений о ретроспективной группе создана база данных, ставшая основой для разработки математической модели дифференциальной диагностики гематогенного остеомиелита и злокачественного поражения кости. Выявлены 13 прогностических критериев, каждый из которых определен в количественном эквиваленте. К таким критериям относились возраст пациента, его пол, данные о сопутствующих заболеваниях, сведения о локализации патологического процесса, результаты некоторых лабораторных исследований и др. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики гематогенного остеомиелита и злокачественных новообразований кости. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При проведении проспективного исследования (63 случая) испытана созданная математическая модель дифференциальной диагностики. Показатели валидности теста составили: чувствительность (Se) – 83,05 %, специфичность (Sp) – 86,67 %. Положительная прогностическая ценность теста (PPV) – 96,08 %, отрицательная прогностическая ценность теста (NPV) – 56,52 %. Диагностическая точность (Accuracy) – 83,78 %. Это позволило сократить сроки обследования и направить пациентов в специализированные стационары.

Ключевые слова: гематогенный остеомиелит, злокачественное поражение кости, дифференциальная диагностика

A. N. Tkachenko¹, O. F. Nur¹, A. A. Korneev², L. E. Sharova¹, I. E. Itskovich¹, I. I. Kushnirchuk², A. Yu. Cherkasov¹

Differential diagnosis of hematogenous osteomyelitis and malignant bone tumors

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg;

² Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S. M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg

The OBJECTIVE of the study was to develop a mathematical model of differential diagnosis of hematogenous osteomyelitis and malignant bone tumor. MATERIAL AND METHODS. In this research we performed a retrospective analysis of the data on 127 patients with differential diagnosis between hematogenous osteomyelitis and malignant bone tumors. Retrospective validity indicators: sensitivity (Se) – 53.12 % (42.66–63.39 %), specificity (Sp) – 70.97 % (51.96–85.78 %). Data on 96 patients with subsequently diagnosed hematogenous osteomyelitis was compared with data on 31 patients with morphologically confirmed malignant bone neoplasms. In the research we RESULTS. The database was created based on studying the data of the retrospective group. It became the basis for the development of a mathematical model for the differential diagnosis of hematogenous osteomyelitis and malignant bone tumors. 13 prognostic criteria were identified, each of which is quantified. These criteria included the age of the patient, sex, the data on concomitant pathology, information about the localization of the pathological process, the indices of some laboratory studies, etc. An algorithm for the differential diagnosis of hematogenous CONCLUSION. Our differential diagnostic model was tested in the prospective study (63 cases). Indicators of the validity of the test was: Sensitivity – 83.05 %, Specificity (Sp) – 86.67 %. Positive Predictive Value (PPV) was 96.08 %, Negative Predictive Value (NPV) – 56.52 %, Accuracy – 83.78 %, which allowed to shorten the time of examination and send patients to specialized hospitals.

Keywords: hematogenous osteomyelitis, malignant bone tumor, differential diagnosis

Введение. Гематогенный остеомиелит (ГО) в течение длительного времени остается актуальной проблемой хирургии. Численность контингента таких больных не имеет устойчивой тенденции к уменьшению и составляет 14,8–28,8 % от всех случаев остеомиелита [1–4]. Диагностика ГО при яркой клинической картине не представляет труд-

ностей. Вместе с тем при отсутствии выраженной симптоматики, нетипичных лабораторных показателей и вопросах в трактовке рентгенологических данных имеются определенные проблемы в постановке окончательного диагноза [5–7]. Немаловажное значение принадлежит и микрофлоре, вызывающей ГО, спектр которой регулярно меняется [8]. Особенно

часто эти трудности возникают на этапе амбулаторно-поликлинической помощи, а также в лечебно-профилактических учреждениях, расположенных вне региональных административных центров [9].

Цель исследования – выявление критериев дифференциальной диагностики при гематогенном остеомиелите и злокачественном новообразовании кости (ЗНОК), оценка их в количественном эквиваленте и разработка математической модели.

Материал и методы. Исследование проводилось на основании разрешения биоэтического комитета СЗГМУ им. И. И. Мечникова и соответствовало этическим стандартам, Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19 июня 2003 г.

В клинике травматологии и ортопедии и на клинических базах кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова (далее – клиника) в 2016–2017 гг. на стационарном лечении находились 213 пациентов с подобными диагнозами. У 159 из них диагностирован гематогенный остеомиелит и у 34 – злокачественная опухоль костной ткани. Среди 159 больных с ГО у 63 (39,6 %) были ярко выраженная клиническая симптоматика и типичная рентгенологическая картина с характерными для этого патологического состояния лабораторными признаками, поэтому больные не нуждались в дополнительных мероприятиях дифференциальной диагностики. Эти 63 наблюдения были исключены из дальнейшего исследования.

Из 54 случаев злокачественных новообразований костей у 23 пациентов (42,6 %) диагноз не вызывал сомнения. Во всех этих наблюдениях было констатировано метастатическое поражение костной ткани при гистологически подтвержденном ранее диагнозе первичного рака другой локализации. В дальнейшее исследование был включен только 31 больной, кому требовалось проведение дифференциальной диагностики с другими патологическими состояниями.

Таким образом, в исследование были включены 96 пациентов с ГО и 31 со злокачественными опухолями костной ткани (всего 127 человек), т. е. только те случаи, в которых для постановки окончательного диагноза требовались дополнительные исследования. В работе проводили сравнительный анализ клинических, лабораторных, рентгенологических и иммунологических данных у больных этих двух групп с применением метода последовательного анализа А. Вальда (1945). Выявляли значимые для дифференциальной диагностики маркёры ГО и злокачественных поражений костей. Весомость каждого из анализируемых маркёров оценивали в количественном эквиваленте. На основе этих рейтинговых значений, выявленных ретроспективно, была создана модель дифференциальной диагностики ГО и злокачественных новообразований костей.

Эффективность методики дифференциальной диагностики оценивали у 148 пациентов (87 из них были госпитализированы в клинику и 61 обращались в амбулаторно-поликлинические учреждения Санкт-Петербурга и Ленинградской области – поликлиники № 38 и № 120 Санкт-Петербурга, поликлиника г. Ломоносов, поликлиника г. Сосновый бор) в 2017 г.

Результаты. Были проанализированы 76 параметров, отражающих состояние пациента, данные его объективного, лабораторного и инструментального обследования. К ним относились

сведения об общем и местном статусах больного (пол, возраст, сопутствующие заболевания, индекс массы тела и др.). Отдельно был проанализирован ряд результатов лабораторных и инструментальных исследований. К факторам риска, применяемым для дифференциальной диагностики ГО и ЗНОК, отнесены параметры, имеющие достоверные различия ($p < 0,05$) в группах исследования, а также прогностические критерии, вероятность ошибки у которых (p -level) превышала общепринятую норму, однако была выявлена тенденция к проявлению различий (как минимум, в 1,5 раза в процентах). При этом имела экспертная оценка других исследователей, где p -level анализируемого фактора риска был подтвержден статистически.

Таким образом, для программы были отобраны 14 прогностических критериев. В качестве примера приводим данные о распределении пациентов с учетом локализации перелома как одного из факторов риска развития инфекции в области хирургического вмешательства (табл. 1).

Как следует из данных табл. 1, в группе с ГО в 78 % случаев были поражены длинные трубчатые кости, а среди пациентов со ЗНОК в большинстве случаев (55 %) патологический процесс локализовался в губчатых костях. При статистическом анализе число степеней свободы равно 3. Значение критерия χ^2 составляет 12,126. Критическое значение χ^2 при вероятности нулевой гипотезы $p < 0,01$ составляет 11,345. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при $p < 0,01$. Таким образом, вид пораженной кости учитывали при разработке математической модели дифференциальной диагностики. Подобным образом были отобраны и другие критерии.

После формирования полного списка значимых дифференциально-диагностических факторов вычисляли индекс соотношения и коэффициент прогноза. Индекс соотношения представлял собой частное от деления частоты встречаемости признака в группе пациентов с ГО на частоту встречаемости его же среди больных со ЗНОК. Коэффициент прогноза представлял собой натуральный

Таблица 1

Распределение групп пациентов с учетом вида пораженной кости

Пораженные кости	Число наблюдений			
	ГО (n=96)		ЗНОК (n=31)	
	абс. число	%	абс. число	%
Длинные кости конечностей	75	78,1	17	54,8
Губчатые	14	14,6	10	32,3
Позвоночник	3	3,1	2	6,5
Другие (ребра, ключица)	4	4,2	2	6,4
Всего	96	100	31	100

Таблица 2

Структура весовых коэффициентов критериев дифференциальной диагностики ГО и ЗНОК

Прогностический критерий	Частота наблюдений, %		Индекс соотношения	Коэффициент прогноза
	ГО	ЗНОК		
До операции				
Пол:				
мужской	77	42	1,833	6,1
женский	23	58	0,397	−9,2
Возраст, лет:				
18–29	6	32	0,188	−16,7
30–44	27	16	1,688	5,2
45–59	40	26	1,538	4,3
60–74	26	26	1,000	0
75–89	1	–	–	–
Трудоспособность:				
сохранена	72	48	1,500	4,1
не работает, пенсионер	28	52	0,538	−6,2
Сопутствующая патология:				
хроническая обструктивная болезнь легких:				
есть	6	16	0,375	−9,8
нет	94	84	1,119	1,1
сердечно-сосудистая система:				
ИБС, ГБ есть	51	16	3,188	11,6
ИБС, ГБ нет	49	84	0,583	−5,4
пищеварительная система:				
есть	45	26	1,731	5,5
нет	55	74	0,743	−3,0
выделительная система:				
хронический пиелонефрит есть	12	6	2,000	6,9
хронического пиелонефрита нет	88	94	0,936	−0,7
травма в анамнезе:				
есть	35	10	3,500	12,5
нет	65	90	0,722	−3,3
Перенесенный вирусный гепатит:				
был	12	6	2,000	6,9
не было	88	94	0,936	−0,7
Аллергия на лекарственные препараты или пищевые продукты:				
есть	20	10	2,000	6,9
нет	80	90	0,889	−1,2
Локализация патологического процесса:				
верхняя конечность	14	39	0,359	−11,2
нижняя конечность	81	55	1,473	3,9
другая	5	6	0,833	−1,8
Вид пораженной кости:				
длинные трубчатые кости	78	55	1,418	3,5
губчатые кости	15	32	0,469	−7,9
позвоночник	3	7	0,429	−7,4
другие	4	6	0,667	−4,2
Группа крови:				
0(I)	32	32	1,000	0
A(II)	27	36	0,750	−2,9
B(III)	22	13	1,692	5,3
AB(IV)	7	10	0,700	−3,6
Сведения о наличии свища в анамнезе:				
свищ был	82	13	6,308	18,4
свища не было	18	87	0,207	−15,8

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь.

логарифм (ln) индекса соотношения, увеличенный для удобства подсчетов в 10 раз. В результате коэффициент прогноза при поражении длинной трубчатой кости составил +3,5, при локализации процесса в губчатых костях – (-7,9), в позвоночнике – (-7,4), в других костях – (-4,2). Это позволило сделать вывод о более высокой вероятности диагноза «Гематогенный остеомиелит» при локализации процесса в длинных трубчатых костях.

Впоследствии все коэффициенты прогноза, известные на момент обследования, суммировали. Полученный результат представлял собой суммарный индекс прогноза (ИП). Этот параметр определяли на разных этапах обследования и лечения больного при доверительном интервале от -14 до +14 у. е.

Если суммарный ИП находился на уровне +14 у. е. и более, то, с вероятностью более 80 %, с

предполагали наличие у пациента ГО. При параметрах ИП менее -14 у. е. с такой же вероятностью можно было предполагать злокачественную опухоль костной ткани.

Если показатели ИП находились в интервале от -14 до $+14$ у. е., то диагноз считали неопределенным для заданного уровня надежности. Полный список прогностических критериев с расчетом коэффициентов дифференциальной диагностики приведен в табл. 2.

В 2017 г. в ряд лечебно-профилактических учреждений Санкт-Петербурга и Ленинградской области обратились 63 пациента, которым потребовалось проведение дифференциальной диагностики между ГО и опухолями костей. В целом показатели валидности теста составили: чувствительность (Se) – 83,05 %, специфичность (Sp) – 86,67 %. Положительная прогностическая ценность теста (PPV) – 96,08 %, отрицательная прогностическая ценность теста (NPV) – 56,52 %. Диагностическая точность (Ассигасу) – 83,78 %. Диагноз был подтвержден при последующей госпитализации пациентов в специализированные стационары.

Обсуждение. Сложности в дифференциальной диагностике между поражением костной ткани воспалительного и опухолевого генеза возникают не только в амбулаторно-поликлинических учреждениях, но и в стационарах как муниципального, так и регионального и федерального лицензионного ранга. Чаще всего предварительный диагноз формируют на основании клинической картины и результатов рентгенологических методов исследования. При атипичной клинической картине нередко отмечаются трудности рентгенологической диагностики. Приводим клиническое наблюдение.

Пациент К., мужчина, 20 лет, обратился с жалобами на боль в левом плече. В анамнезе 3 года назад была травма – ушиб мягких тканей левого плеча. Перелома плечевой кости не было. Из сопутствующих заболеваний – хронический гастрит, рефлюкс-эзофагит. Аллергическая реакция на цитрусовые по типу крапивницы. Вирусного гепатита не было. Группа крови – В(III). Сведений о наличии или отсутствии свища в анамнезе получить не удалось. По данным рентгенографии (рисунок) окончательный диагноз установить не удалось. Рекомендовано проводить дифференциальную диагностику с остеогенной остеобластической саркомой диафизарной локализации. Суммарный индекс прогноза (по 13 пунктам) составил $+10,6$ у. е., что свидетельствовало о высокой вероятности диагноза «Хронический гематогенный остеомиелит».

Как следует из показанной на рисунке рентгенограммы, данный метод не всегда позволяет поставить окончательный диагноз. Не во всех случаях информативны и другие инструментальные методы исследования: радионуклидные, морфологические и т. д. К тому же в ряде наблюдений ограниченна организационная доступность к таким исследованиям. Также далеко не во всех стационарах есть специалисты-остеоморфологи с достаточным опытом работы. Нередко пациентов как с ГО, так



Рентгенограмма верхней трети плеча пациента К., 20 лет.

Первично-хронический гематогенный остеомиелит (кортикалит). Локальный гиперостоз, остеосклероз. Полость остеолитической деструкции с нечеткими контурами. Линейная тень (под углом к оси кости) – секвестр, напоминающий «козырек» при остеогенной остеобластической саркоме диафизарной локализации

и с онкологическими заболеваниями госпитализируют в непрофильные лечебно-профилактические учреждения. Таким образом, на установление окончательного диагноза и перевод в специализированный стационар требуется значительно больше времени.

Выводы. 1. Частота гематогенного остеомиелита и злокачественных опухолей костей не снижается. В последние годы все чаще верифицируется атипичная клиническая картина этих заболеваний. В связи с этим очевидно, что ранняя диагностика, в том числе и на амбулаторном этапе, сокращает сроки обследования и позволяет вовремя получить специализированную медицинскую помощь. Полученные данные демонстрируют, что применение современных организационных подходов у пациентов с атипичной клинической картиной при заболеваниях костей инфекционного и опухолевого генеза позволяет улучшить результаты их лечения за счет ранней диагностики и своевременного оказания специализированной медицинской помощи.

2. Использование в практической деятельности методики дифференциальной диагностики гематогенного остеомиелита и злокачественных новообразований костей позволило повысить чувствительность в правильной постановке предварительного диагноза с 53,12 до 83,05 %.

3. К наиболее значимым в плане постановки предварительного диагноза «Гематогенный остеомиелит» относились критерии, которые имели

максимальный диапазон между положительным и отрицательным значением коэффициента прогноза: мужской пол, возраст старше 30 лет, травма в анамнезе и сведения о наличии свища в анамнезе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Линник С. А., Ткаченко А. Н., Марковиченко Р. В. и др. Результаты применения разных видов замещения костных полостей при хирургическом лечении больных хроническим остеомиелитом // *Фундамент. исслед.* 2012. № 7–1. С. 100–105. [Linnik S. A., Tkachenko A. N., Markovichenko R. V., Khachatryan E. S., Savushkin Yu. N., Zharkov A. V. Rezul'taty primeneniya raznykh vidov zameshcheniya kostnykh polostei pri khirurgicheskom lechenii bol'nykh khronicheskim osteomielitom // *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012. № 7–1. P. 100–105].
2. Хайрулова М. Б. Комплексное лечение хронического гематогенного остеомиелита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Марина Борисовна Хайрулова. СПб., 2012. 24 с. [Khairulova M. B. Kompleksnoe lechenie khronicheskogo gematogennogo osteomielita : avtoref. dis. ... kand. med. nauk / Marina Borisovna Khairulova. SPb., 2012. 24 p.].
3. Розова Л. В., Годовых Н. В. Сравнительная характеристика видового состава микроорганизмов при хроническом посттравматическом и гематогенном остеомиелите // *Гений ортопедии*. 2014. № 2. С. 56–59. [Rozova L. V., Godovykh N. V. Sravnitel'naya kharakteristika vidovogo sostava mikroorganizmov pri khronicheskom posttravmaticheskom i gematogennom osteomielite // *Genii ortopedii*. 2014. № 2. P. 56–59].
4. Damir D., Toader E., Crețu A. Correlational aspects of hematogenous osteomyelitis in children and adults // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2011. Vol. 115, № 1. P. 269–276.
5. Кузнецова Е. И., Розова Л. В. Особенности врожденного иммунного ответа у больных с хроническим остеомиелитом в зависимости от микробного пейзажа // *Международ. журн. приклад. и фундамент. исслед.* 2015. № 7–2. С. 234–237. [Kuznetsova E. I., Rozova L. V. Osobennosti vrozhdennogo immunnogo otveta u bol'nykh s khronicheskim osteomielitom v zavisimosti ot mikrobnogo peizazha // *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015. № 7–2. P. 234–237].
6. Биохимические изменения в сыворотке крови больных хроническим гематогенным остеомиелитом / А. М. Магомедов, Л. В. Полищук, Т. А. Кузуб, Р. П. Баран // *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2014. № 3. С. 17–20. [Magomedov A. M., Polishchuk L. V., Kuzub T. A., Baran R. P. Biokhimicheskie izmeneniya v syvorotke krovi bol'nykh khronicheskim gematogennym osteomielitom // *Visnik ortopedii, travmatologii ta protezuвання*. 2014. № 3. P. 17–20].
7. Shimose S., Sugita T., Kubo T. et al. Differential diagnosis between osteomyelitis and bone tumors // *Acta Radiol.* 2008. Vol. 49, № 8. P. 928–933.
8. Ntalos D., Hennes F., Spiro A. S. et al. Salmonellenosteomyelitis – eine seltene Differenzialdiagnose eines Knochentumors // *Unfallchirurg*. 2017. Vol. 120, № 6. P. 527–530. Doi: 10.1007/s00113-016-0307-9.
9. Хачатрян Е. С., Мовчан К. Н., Ткаченко А. Н. и др. Выбор вида замещения костных полостей при лечении пациентов с хроническим остеомиелитом // *Вестник хирургии*. 2012. № 5. С. 51–53. [Khachatryan E. S., Movchan K. N., Tkachenko A. N., Markovichenko V. V., Zarkua N. E., Savushkin Yu. N. Vybora vida zameshcheniya kostnykh polostei pri lechenii patsientov s khronicheskim osteomielitom *Vestnik khirurgii*. 2012. № 5. P. 51–53].

Поступила в редакцию 15.06.2018 г.

Сведения об авторах:

Ткаченко Александр Николаевич* (e-mail: altkachenko@mail.ru), д-р мед. наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии; Нур Омар Фаруг* (e-mail: omarn2658@gmail.com), аспирант кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии; Корнеев Алексей Александрович** (e-mail: korneyenkov@gmail.com), д-р мед. наук, профессор кафедры автоматизации управления медицинской службой с военно-медицинской статистикой; Шарова Лидия Евгеньевна* (e-mail: sharova_lidia@mail.ru), д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии; Ицкович Ирина Эммануиловна* (e-mail: itskovichirina@mail.ru), д-р мед. наук, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии; Кушницкий Игорь Иосифович**, канд. мед. наук, доцент кафедры автоматизации управления медицинской службой с военно-медицинской статистикой; Черкасов Артур Юрьевич* (e-mail: arthur_cherkasov@mail.ru), ординатор кафедры травматологии, ортопедии и воен.-полевой хирургии; *Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 194291, Санкт-Петербург, пр. Просвещения, д. 45; **Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.