

## **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА**

---

Костные нагноения под названием «тиф конечности» были известны еще врачам древности: Гиппократу, Авиценне, Галену. Термин «острый гематогенный остеомиелит» предложил в 1853 г. Chassaignac. Позднее было установлено, что в воспалительный процесс, помимо костного мозга, вовлекаются спонгиоза, компактный слой кости, периост, мягкие ткани, окружающие кость, регионарная сосудистая и нервная системы. Исходя из этого некоторые авторы предлагали использовать вместо термина «остеомиелит», термины «остит» и «паностит», но эти определения не прижились в клинической практике, так как не отражали суть заболевания.

### **2.1. ЭТИОЛОГИЯ. ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА**

Впервые микроорганизмы у больных остеомиелитом обнаружили Martin (1869) и Lucke (1874). Чистую культуру возбудителя из гноя больной остеомиелитом девочки выделил Pasteur (1874) и назвал его стафилококком. Впоследствии работами многочисленных исследователей было доказано, что любой микроорганизм или их ассоциации могут вызвать остеомиелитический процесс. Однако до настоящего времени независимо от возраста больных основным возбудителем болезни остается золотистый (в том числе возрастающий по числу наблюдений метициллинрезистентный) стафилококк, частота которого при остром гематогенном остеомиелите, по данным отечественных и зарубежных авторов, колеблется от 65 до 90% (Цуман В.Г. и др., 1998; Jerosch et al., 1995; Martinez-Aguilar G. et al., 2004). Такое доминирующее значение стафилококка по сравнению с другими возбудителями заболевания, по мнению R. Cunningham и соавт. (1996), объясняется наличием у возбудителя поверхностных антигенов, которые играют решающую роль в слипании бактерии с коллагеном, и эндотоксинов, подавляющих локальный иммунный ответ со стороны костного мозга.

Определенное значение в более высокой патогенности стафилококка придается его биологическим свойствам, в частности, такому «ферменту» защиты, как окружающая микроорганизм оболочка глюкозы, которая способствует его склеиванию с другими микроорганизмами и защищает от воздействия антибиотиков.

Между тем, по данным Т.В. Красовской, Н.В. Белобородовой (1993), Д.А. Морозова и соавт. (2006), при внутриутробном инфицировании плода, после осложненных родов и у младенцев, которым оказывались реанимационные пособия, до 25,9% идентифицируются грамотрицательные микроорганизмы.

Начало активных исследований патогенеза острого гематогенного остеомиелита относится к концу XIX в. В этот период абсолютное большинство исследователей при создании экспериментальных моделей исходили из высказанной Lucke (1874) концепции о септической природе заболевания.

Впервые модель остеомиелита путем внутривенного введения стафилококка после предварительной травматизации конечности у животных была создана Becker в 1883 г., а затем и другими исследователями.

Таким образом, уже этими работами начального периода изучения патогенеза было убедительно доказано, что острый гематогенный остеомиелит возникает на фоне бактериемии. Поскольку при введении больших доз культуры возбудителя животные, как и больные, нередко погибали от сепсиса, был сделан вывод о его септической природе. Вместе с тем оставалось неясным, почему острый гематогенный остеомиелит преимущественно встречается в детском возрасте и поражает метафизарные отделы кости.

Первой научно обоснованной концепцией, отвечающей на эти нерешенные вопросы, явилась разработанная независимо друг от друга А.А. Бобровым (1888) и Е. Lexer (1894) так называемая сосудистая (тромбоэмболическая) теория. Авторы объясняли возникновение остеомиелита особенностями кровоснабжения растущей кости, а также капиллярной сетью расширенных в виде лакун сосудов костного мозга, способствующей резкому замедлению кровотока и осаждению бактериальных эмболов.

Позднее последователь **сосудистой теории** остеомиелита А.О. Willensky (1934) полагал, что заболевание обусловлено не пассивной обструкцией сосудистой системы микробными эмболами, а развитием прогрессирующего тромбартериита и тромбофлебита.

Сосудистая теория получила широкое признание, и, несмотря на анатомические исследования М.Г. Привеса (1938), Б.В. Огнева (1939)

и др., опровергавших изолированность кровоснабжения эпифиза, метафиза и диафиза кости, более 50 лет была основополагающей.

Вместе с тем основанная на признании септической природы острого гематогенного остеомиелита сосудистая теория не раскрывала ряд важных с научной и практической точки зрения вопросов. В частности, оставались неясными механизмы возникновения воспалительного процесса, а также причины, лежащие в основе различных форм остеомиелита и связанные с ними клинические особенности заболевания.

В течение 1937–1940-х гг. прошлого столетия С.М. Дерижанов, опираясь на достижения иммунологии и аллергологии, представил новое объяснение патогенеза острого гематогенного остеомиелита. На основании экспериментальных исследований, выполненных на предварительно сенсибилизированных животных, и данных аутопсии больных, погибших от остеомиелита, автор считал, что возрастные особенности кровоснабжения костей, сепсис и септические эмболы не играют в развитии заболевания никакой роли. Согласно высказанной им концепции, острый остеомиелит возникает только на фоне сенсибилизации организма в результате активизации «дремлющей» инфекции под влиянием разнообразных провоцирующих причин.

Слабым звеном этой **аллергической теории**, по мнению И.С. Венгеровского (1964), М.Л. Дмитриева (1973) и др., являлось то, что она полностью исключала в патогенезе развития заболевания значение анатомо-физиологических особенностей растущего организма. Вместе с тем она раскрывала не отмечаемые ранее другими исследователями значение воздействий на организм так называемых неспецифических раздражителей, выступающих в качестве пусковых механизмов развития заболевания, и открывала новые биологические направления в изучении патогенеза заболевания. В частности, близкой по значению к аллергической теории явилась выдвинутая Н.Н. Еланским (1954) так называемая **нервно-рефлекторная теория**, согласно которой основной причиной возникновения острого гематогенного остеомиелита является длительный спазм сосудов, возникающий в ответ на воздействие того или иного фактора (травмы, охлаждения и др.).

Авторы более поздних работ уточнили отдельные стороны патогенеза остеомиелита: типичное возникновение первичного воспалительного очага в метафизарном отделе длинной трубчатой кости, соотношение степени сосудистых расстройств и длительности заболевания и др. (Терновой С.К., Проколова Л.В., Алексюк К.П., 1979; Зуй И.А., Гальмак Г.Г., 1979 и др.). К числу наиболее значимых работ этого периода, которые существенно изменили представления о происходящих

при остром остеомиелите местных нарушениях, следует отнести работы М.В. Гринева (1972–1977) о влиянии внутрикостного давления на формирование остеонекроза, а также сформулированное К.С. Ормантаевым, Т.Ж. Султанбаевым (1979) положение о том, что в зависимости от распространенности экссудата по отношению к костномозговому каналу в течении заболевания следует выделять интрамедуллярную и экстрамедуллярную стадии развития патологического процесса.

Таким образом, клинико-экспериментальные исследования этого периода, выполненные на основании различных теорий патогенеза острого гематогенного остеомиелита, значительно расширили представления о сущности данной патологии. Вместе с тем, противоречиво трактуя природу заболевания, они не отражали механизм начальных изменений в тканях в момент их соприкосновения и взаимодействия с микроорганизмами и, взятые в отдельности, не могли расшифровать патогенез болезни во всем многообразии ее клинических проявлений. Отсутствие ясности в этих вопросах затрудняло своевременное распознавание острого остеомиелита, выбор оптимальной тактики лечения и оценку его результатов.

Учитывая вышеизложенное, нами после критического анализа теорий, классификаций и опыта была выдвинута концепция о том, что понятие «острый гематогенный остеомиелит», по сути, включает два различных по происхождению патологических процесса: **первичный** остеомиелит — самостоятельное заболевание, которое развивается вследствие активизации находящейся в костном мозге дремлющей (латентной) или транзиторной инфекции под влиянием провоцирующих факторов, и метастатический (**вторичный**) — осложнение генерализованной инфекции, возникающее вследствие септической тромбоземболии сосудов костного мозга (Губов Ю.П., 1984).

## 2.2. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

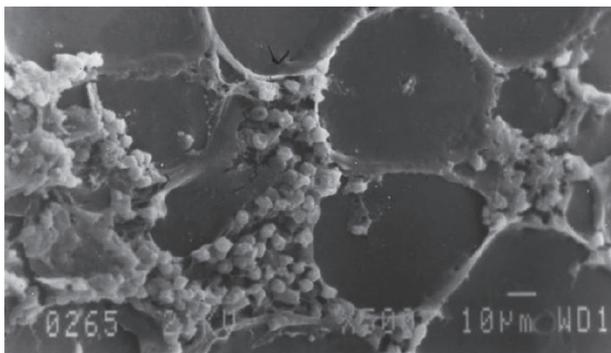
Изучение сущности возникающих при остром гематогенном остеомиелите морфологических изменений в течение длительного времени являлось предметом пристального внимания ученых. При этом для исследования гистоморфологической картины заболевания использовались главным образом методы световой микроскопии (Венгеровский И.С., 1964; Нерсесянц И.В., Захарова Л.Б., 1981; Нурмаганбетов Т.К., 1984 и др.). В этих работах были подробно изучены структурные изменения, возникающие в кости и окружающих

ее мягких тканях, в различные стадии острого остеомиелита. Однако авторам не удалось раскрыть тонкие механизмы начальной фазы воспаления и тем самым объяснить природу заболевания в соответствии с той или иной теорией его патогенеза.

Устранение этого белого пятна в патогенезе первичного остеомиелита было осуществлено Н.С. Стрелковым (1999) путем экспериментальных исследований на животных (кроликах) с использованием различных методов, включая трансмиссионную электронную и сканирующую электронную микроскопию. Полученные данные в сочетании со сравнительным анализом результатов исследований биопсийного материала больных острым остеомиелитом позволили уточнить характер и динамику развивающихся микроскопических изменений в кости и тем самым устранить имевшийся пробел в патогенезе заболевания.

### **2.2.1. Патоморфологические изменения, возникающие в интрамедуллярной стадии первичного острого гематогенного остеомиелита**

В течение первых минут заболевания (по данным экспериментальных исследований) после контакта возбудителя с костным мозгом и активизации воспалительного процесса макроскопические изменения в зоне начинающегося воспаления были минимальными и проявлялись небольшим отеком костного мозга и единичными мелкими геморрагиями. При световой микроскопии отмечались обычная картина костного мозга, сохраненные костные балки и небольшие мелкие скопления эритроцитов. При сканирующей электронной микроскопии в жировом мозге выявлялись жировые клетки и островки гемопоэза между ними (рис. 2.1).



**Рис. 2.1.** Островки гемопоэза между жировыми клетками (электронограмма,  $\times 9000$ )

Между тем при трансмиссионной электронной микроскопии в этот период определялись тучные клетки с началом процесса дегрануляции (рис. 2.2). При этом специфические гранулы, содержащие гепарин, серотонин и гистамин, выходили путем экзоцитоза во внеклеточную среду.

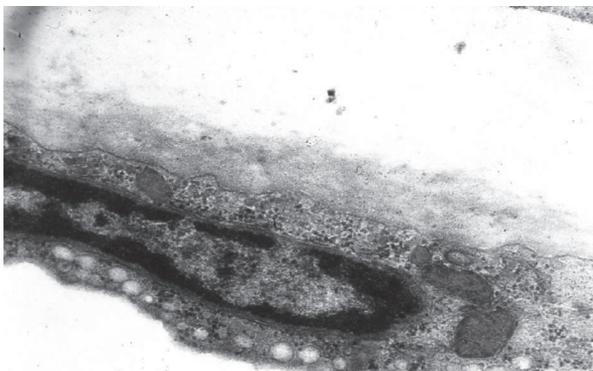


**Рис. 2.2.** Частичная дегрануляция тучной клетки путем экзоцитоза (30-я мин эксперимента) (электронограмма,  $\times 9000$ )

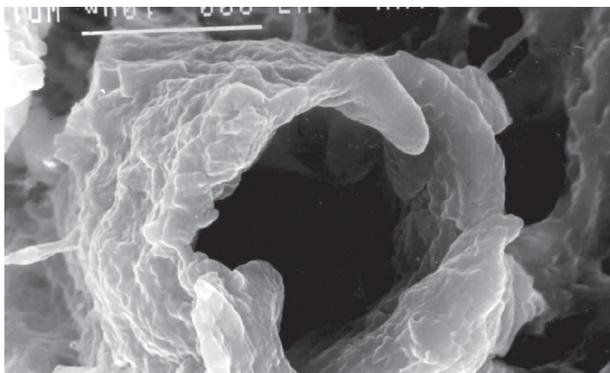
Таким образом, эти данные полностью подтвердили концепцию, высказанную А. Polikard (1970) и соавт., что в начале воспаления между первичными нарушениями, связанными с агрессором, и сосудистой реакцией происходит некоторый латентный период, в течение которого происходят сложные биохимические реакции, приводящие к формированию очага воспаления. Очевидно, при остром гематогенном остеомиелите длительность биохимической фазы воспаления после воздействия повреждающего агента, которую в клинической практике определяют как светлый промежуток, во многом зависит от исходной иммунологической резистентности организма больного и вирулентности находящегося в контакте с костным мозгом возбудителя.

В условиях эксперимента практически одновременно с начальной фазой воспалительный процесс переходил в следующую фазу сосудистых расстройств: в капиллярах микроциркуляторного русла возникали признаки повышения проницаемости их стенки. Эти процессы характеризовались появлением многочисленных микропиноцитозных везикул в люминальных участках цитоплазмы эндотелиоцитов кровеносных капилляров костного мозга (рис. 2.3) и разобщением межэндотелиальных контактов в стенках венул и капилляров, возникновением разнокалиберных вакуолей, что свидетельствовало об усилении их проницаемости.

При сканирующей электронной микроскопии в стенках отдельных микрососудов регистрировались межэндотелиальные люки и эндотелиальные поры (рис. 2.4) со скоплением вокруг них форменных элементов крови.



**Рис. 2.3.** Многочисленные микропиноцитозные везикулы в люминальных участках цитоплазмы эндотелиоцита кровеносного капилляра костного мозга (электронограмма,  $\times 60\ 000$ )



**Рис. 2.4.** Значительное разобщение межэндотелиальных контактов за счет сокращения маргинальных участков эндотелиоцитов вены костного мозга (12-й час эксперимента) (электронная сканограмма,  $\times 3300$ )

В костном мозге возникали диффузные микроциркуляторные расстройства в виде расширения капилляров, артериол и венул с депонированием в них крови, возникновением сладж-феномена (рис. 2.5, см. цв. вклейку). В этот период в периваскулярном пространстве происхо-

дило накопление жидкой части крови, возникало краевое стояние лейкоцитов и начинался процесс адгезии их к люминальной поверхности эндотелиоцитов венул и капилляров.

Вышеуказанные изменения сопровождалась высокой функциональной активностью нейтрофилов с формированием их контактов не только с эндотелием, но и с другими форменными элементами крови, в частности с эритроцитами. В просвете паралитически расширенных микрососудов появлялись многочисленные липидные капли, образовавшиеся в результате деструкции адипоцитов костного мозга и проникновения нейтральных жиров в капилляры, возникал резкий отек тканей.

Одновременно происходило накопление лимфоцитов и макрофагов в очаге формирующегося воспаления, что свидетельствовало об активной функции иммунокомпетентных клеток уже в начальные фазы воспалительного процесса. Значительно увеличивалось количество микробных тел в виде больших скоплений, часто вблизи тучных клеток, находящихся в состоянии дегрануляции (рис. 2.6, см. цв. вклейку), и в просвете сосудов.

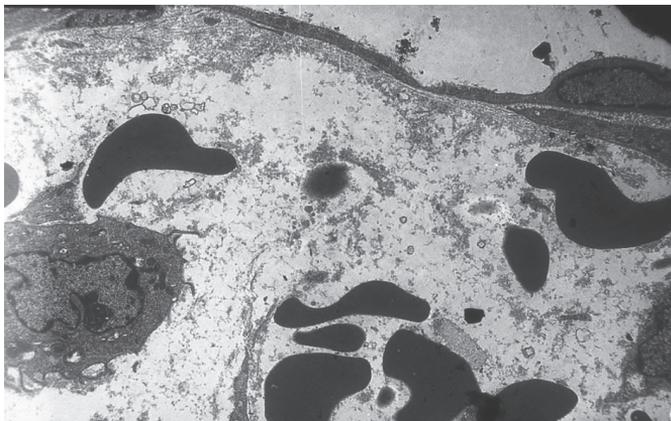
В эндотелиоцитах формировались пальцевидные выросты, охватывающие микробные тела. Эти процессы также сопровождалась повреждением нервных волокон в виде вакуолизации их аксоплазмы и разобщением слоев миелина.

К концу первых суток от начала воспалительного процесса в стенках кровеносных сосудов костного мозга отмечались значительное набухание, вакуолизация эндотелиоцитов вследствие нарастания деструктивных процессов в них. Уже в этот период возникали начальные признаки мукоидного и фибриноидного набухания стенок сосудов, субклеточные депозиты фибрина, нарастала проницаемость сосудистой стенки. В костном мозге определялись мелкие и более крупные очаги геморрагий, выраженный отек и серозный экссудат, содержащий единичные нейтрофильные лейкоциты, моноциты и эритроциты (рис. 2.7). Экссудат распространялся между костными трабекулами, проникал в гаверсовы каналы, располагался в виде муфт вокруг сосудов, сдавливая их.

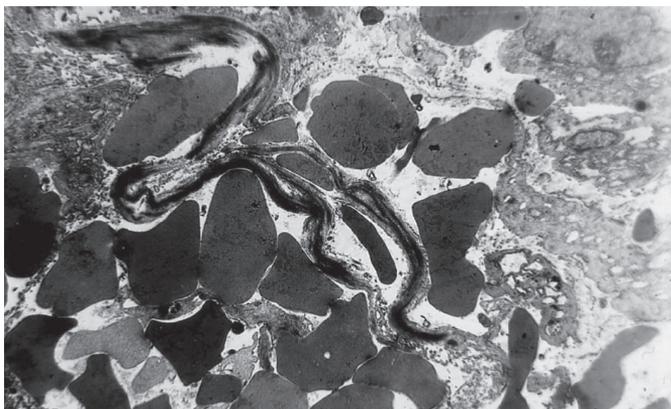
Вышеуказанные изменения, происходящие в замкнутых условиях костномозгового канала, еще более усиливали сосудистые нарушения, способствовали возникновению и нарастанию внутрикостного давления — неотъемлемого компонента острого гематогенного остеомиелита.

Вместе с тем первые признаки тромбоза в сосудах микроциркуляторного русла возникали лишь к концу первых суток от начала воспаления и затем стремительно нарастали к концу вторых суток.

В течение дальнейших суток деструктивные процессы в сосудах сопровождались нарастанием клеточной реакции и формированием очагов, содержащих разрушенные стромальные клетки костного мозга, вокруг которых возникали зоны скопления серозного, серозно-фибринозного или гнойного экссудата (рис. 2.8).



**Рис. 2.7.** Накопление экссудата в периваскулярном пространстве, содержащего единичные эритроциты, макрофаги и белки плазмы крови (24-й час эксперимента) (электронограмма,  $\times 3000$ )



**Рис. 2.8.** Фибриновый экссудат в костномозговой полости, содержащий фрагменты разрушенных клеток стромы костного мозга (48-й час эксперимента) (электронограмма,  $\times 4000$ )

В этот период без участия остеокластов возникали начальные явления гладкой резорбции костных балок под воздействием экссудата и тяжелых микроциркуляторных расстройств. Одновременно отмечались и первые признаки усиления остеобластической активности, которые характеризовались появлением остеобластов в периваскулярных пространствах капилляров с ультраструктурными признаками усиления белково-синтетических процессов в них в виде увеличения объема эндоплазматической сети. Наряду с этим усиливался фибриллогенез вокруг очагов воспаления в виде пролиферации фибробластов с интенсивным новообразованием тонких коллагеновых волокон.

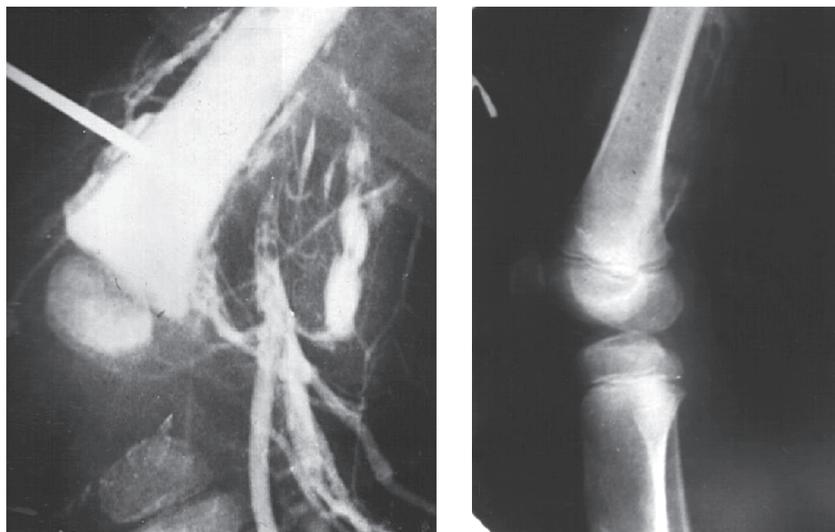
В целом данные эксперимента опровергают сосудистую теорию Боброва—Лексера и убедительно свидетельствуют о том, что основу патоморфологических изменений, развивающихся в интрамедуллярной фазе *первичного* острого гематогенного остеомиелита, составляют классические признаки острого неспецифического воспаления (Чернух А.М., 1979; Струков А.И., Серов В.В., Саркисов Д.С., 1982). Кроме того, установленные морфологические данные, характерные для интрамедуллярной фазы заболевания, объясняют причину отсутствия грубых рентгенологических признаков в пораженной кости и практически полное выздоровление больных, оперированных в этой фазе.

В дальнейшем патоморфологические изменения, возникшие в интрамедуллярной фазе острого остеомиелитического процесса, продолжали динамично нарастать параллельно с изменениями, развивающимися в экстрамедуллярной фазе. Воспаление из первичного очага распространялось на другие участки костного мозга. В результате формировались более или менее крупные, разделяемые костными балками сообщающиеся между собой гнойные очаги. В отдельных случаях воспалительный процесс последовательно переходил на костный мозг диафизарного отдела кости и даже противоположный первичному очагу метафиз. Просвет гаверсовых и фолькмановых каналов под влиянием протеолитических ферментов, проникшего в них экссудата неравномерно (иногда в виде лакун) расширялся, кость становилась порозной и шероховатой. В происходящие изменения вовлекались каналы метафизарных сосудов, их коллатерали, в том числе и анастомозы, проходящие через ростковый слой кости в эпифиз, тем самым создавались условия для поражения эпифиза.

Таким образом, гистоморфологическая картина экспериментальных исследований при переходе воспалительного процесса в экстрамедуллярную фазу приобретала характерные черты остеонекроза, обусловленные тромбартериитом, сдавлением сосудов отеком перива-

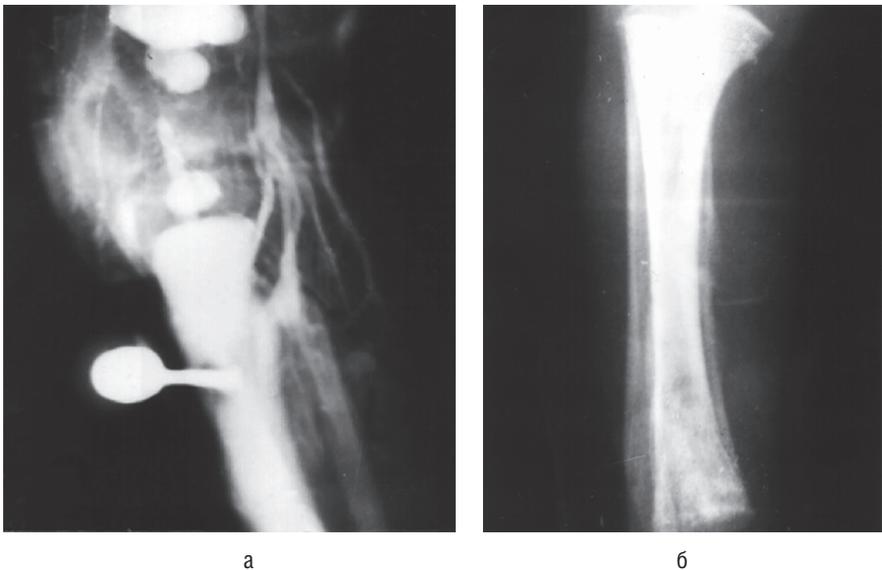
скулярной клетчатки и внутрикостным давлением, отмечавшиеся ранее другими исследователями (Венгеровский И.С., 1964; Гринев М.В., 1977; Сягайло П.Я., Носарь А.Е., 1984).

В связи с приведенными выше данными отметим важный с практической точки зрения факт. Опыт не подтверждает распространенное мнение о том, что при возникновении экстрамедуллярной стадии остеомиелита гной распространяется из костномозгового канала под надкостницу преимущественно через расширенные гаверсовы и фолькмановы каналы. Исходя из этого положения, следует признать, что формирование поднадкостничных флегмон зависит главным образом от расположения внутрикостного гнойного очага по отношению к той или иной поверхности кости. Между тем данные оперативных вмешательств и рентгенограммы больных острым гематогенным остеомиелитом плечевой, бедренной и большеберцовой костей, выполненные после перенесенной экстрамедуллярной стадии, свидетельствуют о том, что отслойка надкостницы, как правило, возникает на одних и тех же местах.



**Рис. 2.9.** Остеофлебограмма бедренной кости, выполненная в эксперименте (а): отчетливо определяются сосуды по задней поверхности дистального метафиза. Рентгенограмма дистального отдела бедренной кости после перенесенной экстрамедуллярной стадии острого остеомиелита (б): видна отслоенная, реактивно измененная надкостница по задней поверхности кости на месте бывшей поднадкостничной флегмоны

Ю.П. Губовым (1984) было высказано мнение, что в экстрамедуллярной стадии острого остеомиелита длинных трубчатых костей ведущую роль в распространении гноя и формировании поднадкостничных флегмон играют более широкие, чем гаверсовы каналы, отверстия метафизарных сосудов (рис. 2.9, 2.10). Этот факт становится более понятным, если учесть мнение И.И. Ансера (1939) о том, что кровоснабжение костей определяется требованиями гемодинамики, согласно которым в более выгодном положении находятся и поэтому более развиты сосуды, расположенные по сгибательным поверхностям костей.



**Рис. 2.10.** Остеофлебограмма большеберцовой кости, выполненная в эксперименте (а): определяются метафизарные вены по задней поверхности проксимального метафиза. Рентгенограмма костей голени больного после перенесенной экстрамедуллярной стадии острого остеомиелита (б): видна реактивно измененная надкостница по задней поверхности большеберцовой кости на месте бывшей поднадкостничной флегмоны

В современных условиях эти важные с практической точки зрения вопросы, касающиеся путей распространения экссудата при остром гематогенном остеомиелите, в том числе и его экстрамедуллярной стадии, более глубоко изучены и уточнены В.М. Масликовым (2007).