

ISSN 0023-1207

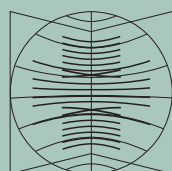
# ХИРУРГИЯ

*Журнал имени Н.И. Пирогова*



8'2009

Научно-практический журнал



**МедиаСфера**

# Комплексное лечение острого гематогенного остеомиелита у детей

Д.м.н., проф. С.В. МИНАЕВ<sup>1</sup>, Р.А. МОТОРИНА, В.В. ЛЕСКИН

## Complex treatment of acute hematogenous osteomyelitis in children

S.V. MINAEV, R.A. MOTORINA, V.V. LESKIN

Ставропольская государственная медицинская академия

Острый гематогенный остеомиелит (ОГО) продолжает оставаться одной из актуальных проблем детской гнойной хирургии, выделяясь тяжелым течением, трудностями ранней диагностики и частотой неблагоприятных исходов. Нами выполнено определение уровней маркеров воспаления у 74 детей с ОГО длинных трубчатых костей при использовании стандартной терапии (контрольная группа) и с включением в схему лечения препарата ликопид (основная группа). Уровень ФНО- $\alpha$  на 7-е сутки в основной группе составлял  $91,8 \pm 4,1$  пкг/мл, снижаясь к 14-м суткам до  $44,3 \pm 8,3$  пкг/мл, что было достоверно ниже ( $p < 0,01$ ) чем, в контрольной группе ( $92,0 \pm 2,0$  пкг/мл). Уровень ИЛ-1 $\beta$  в основной группе: на 7-е сутки —  $120,0 \pm 30,8$  пкг/мл, на 14-е сутки —  $80,0 \pm 15,3$  пкг/мл. В контрольной группе этот показатель на 14-е сутки оставался высоким ( $100,5 \pm 2,4$  пкг/мл). Уровень СРБ в контрольной группе на 14-е сутки был достоверно выше ( $p < 0,05$ ) —  $22,9 \pm 4,1$  мг/л, чем в основной ( $12,9 \pm 0,4$  мг/л). Комплексное лечение детей с ОГО позволило уменьшить количество послеоперационных осложнений и сократить сроки лечения.

*Ключевые слова:* острый гематогенный остеомиелит, глюкозаминилмурамилдипептид, Ликопид, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , СРБ, дети.

The acute hematogenous osteomyelitis continues to remain at present one of the actual problems to pediatric surgery, being characterized by severe course, difficulty of the early diagnostics and frequency of unfavourable outcomes, becoming chronic and complications. We investigated the levels of CRP, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  in 74 children with acute hematogenous osteomyelitis. In the first (control) group children had standart therapy, in the second (main) group children had standart therapy with Licopid. The level of TNF- $\alpha$  in the main group on 7 days after operation was  $91,8 \pm 4,1$  pcg/ml, on 14 days —  $44,3 \pm 8,3$  pcg/ml. The level of TNF- $\alpha$  in the control group on 14 days was  $92,0 \pm 2,0$  pcg/ml ( $p < 0,01$ ). The level of IL-1 $\beta$  in the main group on 7 days —  $120,0 \pm 30,8$  pcg/ml, on 14 days —  $80,0 \pm 15,3$  pcg/ml. The level of IL-1 $\beta$  in the control group on 14 days —  $100,5 \pm 2,4$  pcg/ml. The level of CRP in the main group on 14 days —  $22,9 \pm 4,1$  mg/ml. The level of CRP in the control group on 14 days —  $12,9 \pm 0,4$  mg/ml ( $p < 0,05$ ). The use of the complex treatment of acute hematogenous osteomyelitis in children has allowed to obtain a good results of the treatment.

*Key words:* acute hematogenous osteomyelitis, glucosaminylmuramyl dipeptide, Licopid, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CRP, children

Острый гематогенный остеомиелит (ОГО) продолжает оставаться одной из актуальных проблем детской гнойной хирургии, выделяясь тяжелым течением, трудностями ранней диагностики и частотой неблагоприятных исходов [10—12, 16]. Остеомиелит длинных трубчатых костей встречается наиболее часто (до 80% всех локализаций), сохраняя лидирующее положение по количеству тяжелых септикопиемических осложнений и переходу в хроническую форму.

Считается, что основными особенностями течения ОГО у детей являются:

- 1) острое начало с постепенным нарастающим ухудшением состояния в первые 3 сут болезни и далее, связанным с развитием сепсиса и септикопиемии;
- 2) быстрое вовлечение в процесс смежных суставов;
- 3) недостаточная информативность рутинных методов обследования для ранней диагностики (до 3 сут);

4) высокий процент перехода в хроническую форму при поздней диагностике или неадекватном оперативном вмешательстве.

Остеомиелит представляет собой гнойно-воспалительный процесс костной ткани, вызванный гноеродными микроорганизмами. Развитие острого гематогенного остеомиелита, возникновение септического шока в остром периоде, хронизация процесса, все это сопровождается и обуславливается сложными иммунологическими механизмами, развитием вторичного иммунодефицита [2, 5, 7]. В начале 70-х годов имелась уверенность в том, что с помощью противомикробных средств все бактериальные инфекции излечимы. Этот оптимизм был разрушен появлением резистентных ко многим антибиотикам микроорганизмов. Новые виды терапии и предупреждения инфекций становятся все более актуальными, особенно в связи с появлением полирезистентных возбудителей и уменьшением количества новых антибактериальных средств [13—15, 18].

Цель исследования — улучшение результатов лечения острого гематогенного остеомиелита у детей.

© Коллектив авторов, 2009

© Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2009

*Khirurgiia (Mosk) 2009; 8: 41*

<sup>1</sup>e-mail: sminaev@yandex.ru

## Материал и методы

За период 2006—2008 гг. в отделении гнойной хирургии Краевой детской клинической больницы Ставрополя находились на лечении 74 ребенка с ОГО длинных трубчатых костей: мальчиков — 41 (55,4%), девочек — 33 (44,6%). По возрасту пациенты распределились следующим образом: от 3 до 5 лет — 13 (17,6%), от 5 до 10 лет — 24 (32,4%), от 10 до 15 лет — 37 (50,0%). У 25 (33,8%) детей отмечалось изолированное поражение кости, у 22 (29,8%) в процесс был вовлечен тазобедренный сустав, у 10 (13,5%) — коленный сустав, у 17 (22,9%) — суставы другой локализации.

В ранние сроки (до 3 сут) госпитализированы 24 (32,4%) ребенка, в поздние сроки — 50 (67,6%). У всех детей отмечалась локальная форма ОГО. Подавляющее большинство детей обратились за медицинской помощью в районные и городские больницы в ранние сроки заболевания. Наиболее частыми ошибочными диагнозами являлись: ушиб, реактивный артрит, ревматоидный артрит, посттравматическая гематома. Дети находились на амбулаторном или стационарном лечении по месту жительства и при нарастании интоксикации, местных признаков гнойного воспаления переведены на нашу лечебную базу.

В отделении проводили предоперационную антибактериальную терапию по разработанным стандартам до верификации возбудителя (амоксциллин/клавуланат внутривенно за 30 мин до оперативного вмешательства: детям до 12 лет — 600 мг, старше 12 лет — 1200 мг). Оперативное вмешательство выполнено всем детям: остеоперфорация пораженной кости — 74 (100%), вскрытие флегмоны — 51 (68,9%), пункция пораженных суставов — 49 (66,2%), микроартротомия пораженных суставов — 16 (21,6%). Остеоперфорация сопровождалась измерением внутрикостного давления аппаратом Вальдмана, морфологическим исследованием столбика костной ткани и бактериологическим исследованием содержимого костномозгового канала.

В послеоперационном периоде дети были разделены на две группы: основную ( $n=35$ ) и контрольную ( $n=39$ ). Все дети получали базисную терапию: антибактериальные препараты (аминогликозид и цефалоспорин третьего поколения), противовоспалительное лечение (НПВС), инфузионная терапия, физиолечение, ГБО и иммобилизация конечности. В основной группе для коррекции иммунных нарушений с 5-х суток использовали препарат глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид) в дозе 0,001 г сублингвально 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Изучали уровень маркеров в острой фазе воспаления. У всех пациентов осуществляли забор 5 мл венозной крови из локтевой вены на 7-е и 14-е сутки после операции. Гепаринизированную кровь цен-

трифугировали, плазму хранили при температуре  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Для количественного определения в исследуемом материале фактора некроза опухолей альфа человека (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) применяли наборы реагентов ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург), содержащие все необходимые ингредиенты для постановки твердофазового иммуноферментного метода с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Анализ проводили с неразбавленными исследуемыми образцами.

Определение С-реактивного белка выполнялось иммунотурбидиметрическим методом. Исследование проводилось на биохимическом автоматическом анализаторе Sapphire-400 («Niigata Mehatronix», Япония) на базе городского диагностического центра Ставрополя.

Для определения нормальных значений маркеров воспаления (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , СРБ) была сформирована группа сравнения (здоровые дети), состоящая из 30 человек.

Кроме того, оценивали клинические данные (выраженность интоксикационного синдрома, локальную динамику воспалительного процесса), лучевые (рентгенография и компьютерная томография) и лабораторные данные (ОАК, СОЭ и биохимические показатели).

## Результаты и обсуждение

Хронизации процесса у детей с местной формой ОГО не было в обеих группах. Повторных оперативных вмешательств не проводилось. Клинически в основной группе отмечались более ранние, чем в контрольной группе (в среднем на  $6\pm 0,5$  сут) активизация больных, нормализация температуры, снижение СОЭ, уровня лейкоцитов, нормализация формулы крови. Длительность госпитализации детей основной группы составляла в среднем 21 день, тогда как контрольной — 24 дня. При оценке цитокинового статуса отмечено достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , СРБ) в сыворотке крови (см. таблицу). Уровень ФНО- $\alpha$  на 7-е сутки в основной группе составлял  $91,8\pm 4,1$  пкг/мл, снижаясь к 14-м суткам до  $44,3\pm 8,3$  пкг/мл, что было достоверно ниже ( $p<0,01$ ), чем в контрольной группе ( $92,0\pm 2,0$  пкг/мл). Динамика показателей ИЛ-1 $\beta$  в основной группе: на 7-е сутки —  $120,0\pm 30,8$  пкг/мл, на 14-е сутки —  $80,0\pm 15,3$  пкг/мл. В контрольной группе на 14-е сутки этот показатель оставался высоким ( $100,5\pm 2,4$  пкг/мл). Динамика показателей СРБ в основной группе: на 7-е сутки —  $47,04\pm 0,9$  мг/л, на 14-е сутки —  $12,9\pm 0,4$  мг/л. Уровень СРБ в контрольной группе на 14-е сутки оставался высоким ( $22,9\pm 4,1$  мг/л), что было достоверно выше, чем в основной группе ( $p<0,05$ ). Показатели всех маркеров воспаления в основной и

## Динамика показателей маркеров острой фазы воспаления у детей с острым гематогенным остеомиелитом ( $M \pm m$ )

Исследуемый показатель	Группа сравнения (здоровые дети)	7-е сутки		14-е сутки	
		основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
ФНО- $\alpha$ , пкг/мл	23,5 $\pm$ 1,9	91,8 $\pm$ 4,1	93,6 $\pm$ 7,1	44,3 $\pm$ 8,3**	92,0 $\pm$ 2,0
ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл	22,5 $\pm$ 2,5	120,0 $\pm$ 30,8	160,0 $\pm$ 40,0	80,0 $\pm$ 15,3	100,5 $\pm$ 2,4
СРБ, мг/л	1,98 $\pm$ 0,3	47,04 $\pm$ 0,9	68,1 $\pm$ 21	12,9 $\pm$ 0,4*	22,9 $\pm$ 4,1

Примечание. Достоверность различия показателей: \* — с контрольной группой при  $p < 0,05$ ; \*\* — с контрольной группой при  $p < 0,01$ .

контрольной группах были достоверно выше ( $F=52,8$ ;  $p < 0,001$ ), чем в группе сравнения.

Снижение уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ), СРБ в основной группе свидетельствует об уменьшении интенсивности воспалительного процесса у детей с ОГО.

На основании полученных данных главными причинами неудовлетворительных исходов при лечении ОГО являются: 1) поздняя диагностика; 2) выполнение оперативного вмешательства позднее 3 сут от начала заболевания; 3) неадекватное хирургическое вмешательство; 4) неадекватная консервативная терапия.

В основе развития ОГО лежат иммунные нарушения. В процессе заболевания у детей развивается вторичный иммунодефицит.

По данным литературы, при остром гематогенном остеомиелите в плазме крови значительно увеличены уровни таких медиаторов, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  и лейкотриена В4. В образцах тканей повышены уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, лейкотриена В4 и TGF- $\beta$ 1 [8, 9, 17].

Обычно препараты, применяемые для коррекции иммунных нарушений при ОГО, обеспечивают лишь пассивную иммунизацию. Крайне важным является использование препаратов, стимулирующих собственную иммунную систему пациента. В качестве подобного средства нами использовался препарат ликопид. Действующее вещество ликопида — глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП), представляет собой минимальный биологически активный фрагмент пептидогликана, который входит в состав клеточной стенки всех бактерий [3].

В естественных условиях ГМДП высвобождается из клеточной стенки бактерий при переваривании их макрофагами. Этот процесс в организме человека происходит непрерывно, за счет чего иммунная система поддерживается в активном состоянии и постоянной готовности к защите от чужеродных воздействий. Будучи природным модулятором иммунной системы, ликопид активирует макрофагаль-

но-фагоцитарное, гуморальное и клеточное звенья иммунитета, его действие в наибольшей степени приближено к процессу естественной иммунорегуляции [1, 4].

Связывание ГМДП с NOD2-рецепторами приводит к целой серии событий внутри клетки, что заканчивается активацией фактора транскрипции NF- $\kappa$ B. У активированных Т-клеток наблюдается усиление цитотоксического потенциала, а В-лимфоциты увеличивают синтез иммуноглобулинов. Через продукцию колониестимулирующих факторов ГМДП индуцирует лейкопоз, и восстанавливает количество гранулоцитов [6].

В послеоперационном периоде иммунная система детей с гнойно-воспалительными заболеваниями в значительной степени ослаблена за счет патогенного действия инфекционных агентов. Кроме того, данное иммунодефицитное состояние усугубляется в результате применения антибактериальных препаратов. Применение ГМДП направлено на восстановление иммунитета больного и стимулирование защитных сил организма для самостоятельной борьбы с инфекцией. Включение ГМДП в комплексную терапию острого гематогенного остеомиелита обеспечивает: значительное повышение эффективности стандартной терапии, существенное снижение курсовой дозы антибактериальных и противовирусных лекарственных препаратов, сокращение числа койко-дней, снижение частоты хронизации, снижение частоты осложнений.

Таким образом, наши исследования убедительно свидетельствуют о необходимости проведения раннего оперативного вмешательства (до 3 сут) у детей с острым гематогенным остеомиелитом.

С учетом развития вторичного иммунодефицита при остром гематогенном остеомиелите у детей патогенетически обоснованным является применение современных иммуномодуляторов (глюкозаминилмурамилдипептида), которые позволяют уменьшить количество послеоперационных осложнений и сократить сроки лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Андропова Т.М., Володин Н.Н. и др. Иммунотерапевтические возможности применения Ликопида в педиатрии. Методическое пособие для врачей. М 2005; 11—23.
2. Железникова Г.Ф. Резистентность к возбудителю инфекции и иммунный ответ. Журн микробиол 2005; 2: 104—112.

3. *Козлов И.Г.* Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета. Сборник научных трудов «Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. 10-летний опыт клинической практики». М 2005; 6—18.
4. *Кулагина М.Г.* Иммунопрофилактика и иммунокоррекция ликопидом инфекционно-воспалительных осложнений у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар 2004; 24.
5. *Никонова М.Ф.* Пролиферативный статус ТН1- и ТН2-клеток человека. Иммунология 2006; 4: 203—208.
6. *Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.И.* Препараты мурамилдипептидного ряда — иммуностропные лекарственные средства нового поколения. Юбилейный сборник научных трудов «Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний. 10-летний опыт клинической практики». М 2005; 6—18.
7. *Симбирцев А.С.* Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета. Иммунология 2005; 6: 368—376.
8. *Хазиев А.Ф., Михайлова Н.А., Блинкова Л.П.* Взаимодействие  $\alpha$ -токсина *Staphylococcus aureus* с клетками эукариотов и их мишенями. Журн микробиол 2006; 2: 110—114.
9. *Швыдченко И.Н., Нестерова И.В., Синельникова Е.Ю.* Цитокин-секретирующая функция нейтрофильных гранулоцитов. Иммунология 2005; 1: 31—33.
10. *Arnold S.R. et al.* Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Pediatr Orthop 2006; 26: 6: 701—702.
11. *Al-Nammari S.S.* Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* versus Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* adult hematogenous septic arthritis. Arch Orthop Trauma Surg 2007; 27: 91—92.
12. *Arnold S.R.* Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Pediatr Orthop 2006; 26: 701—702.
13. *Butler K.H.* Incision and drainage. In: Roberts J.R., Hedges J.R., eds. Clinical Procedures in Emergency Medicine. 4th ed. 2004; 739—744.
14. *Elizabeth S.* Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections. J of Antimicrobial Chemotherapy 2004; 53: 928—935.
15. *Gilbert D.N., Moellering R.C., Eliopoulos G.M.* Stanford Guide to Antimicrobial Therapy. 35<sup>th</sup> ed. 2005; 269.
16. *Klenerman L.* A history of osteomyelitis from the Journal of Bone and Joint Surgery: 1948 to 2006. J Bone Joint Surg Br 2007; 89: 5: 667—670.
17. *Klosterhalfen B.* Local and systemic inflammatory mediator release in patients with acute and chronic posttraumatic osteomyelitis. J Trauma 1996; 40: 3: 372—378.
18. *Korakaki E.* Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and septic arthritis in neonates: diagnosis and management. Jpn J infect Dis 2007; 60: 2—3: 129—131.

Поступила 20.03.09

