

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Центральный научно-исследовательский институт  
травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**АКИНЬШИНА**

**Александра Дмитриевна**

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ  
СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности  
14.01.15 – травматология и ортопедия

Научный руководитель  
доктор медицинских наук,  
профессор Очкуренко А.А.

Научный консультант  
доктор медицинских наук,  
профессор Симонова А.В.

Москва 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>3</b> стр.
<b>Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>9</b> стр.
<b>Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	<b>34</b> стр.
2.1. Характеристика клинического материала .....	34 стр.
2.2. Методы обследования .....	42 стр.
<b>Глава III. ИЗУЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ</b> .....	<b>52</b> стр.
3.1. Сопутствующие заболевания у детей с хроническим остеомиелитом. ....	52 стр.
3.2. Сопутствующая инфекция у детей с хроническим остеомиелитом .....	58 стр.
3.3. Оценка состояния иммунитета у детей с хроническим остеомиелитом .....	75 стр.
3.4. Алгоритм диагностики бактериально-вирусной инфекции при хроническом остеомиелите .....	91 стр.
<b>Глава IV. ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ</b> .....	<b>93</b> стр.
4.1. Микрофлора очагов хронического остеомиелита у детей. ....	93 стр.
4.2. Консервативное лечение детей с хроническим остеомиелитом. ....	95 стр.
4.3. Оперативное лечение хронического остеомиелита у детей. ....	104 стр.
4.4. Методы комплексной реабилитации и профилактики рецидивов у детей с хроническим остеомиелитом. ....	121 стр.
<b>Глава V. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА У ДЕТЕЙ. ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ.</b> .....	<b>123</b> стр.
5.1. Результаты лечения .....	123 стр.
5.2. Ошибки и осложнения .....	139 стр.
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	<b>150</b> стр.
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	<b>161</b> стр.
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	<b>162</b> стр.
<b>СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	<b>163</b> стр.
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>165</b> стр.

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

Хронический остеомиелит является широко распространенным заболеванием, охватывая до 10% всех стационарных больных с гнойной патологией и занимая до 6% в структуре патологии опорно-двигательной системы (Никитин Г.Д., 2002; Лещенко И.Г., Галкин Р.А., 2003; Федоров В.Д., Амирасланов Ю.А., 2003; Malcius D. et al., 2009, Линник С.А., 2012, Штофин С.Г., 2009). Число больных гематогенным остеомиелитом не имеет тенденции к уменьшению (Бордиян С.Г., 2006). В России и странах СНГ сохраняется высокий уровень перехода из острой стадии в хроническую – 3,1% - 30% случаев (Барская М.А., 2000; Абаев Ю.К., 2004; Ferreira G.F. et al., 2012).

Наряду с хроническим остеомиелитом, как последствие острого гематогенного или травматического остеомиелита, отмечена тенденция роста первично-хронического остеомиелита, этиология и патогенез которого до настоящего времени недостаточно изучены. Первично-хронический остеомиелит характеризуется наличием очага инфекции или негнойного воспаления костной ткани, рецидивирующим течением и считается неизлечимым заболеванием (Очкуренко А.А. 1999; Miettunen P. et al., 2009).

Инфекционно-воспалительные заболевания, в том числе «mix-инфекции» (бактериально-вирусные, грибковые, паразитарные), оказывают многофакторное повреждающее действие на иммунную систему и другие системы организма, вызывая вторичное иммунодефицитное состояние (ВИДС) (Малашенкова И.К., 2002). Для детей с хроническим остеомиелитом характерна полиморбидность, наличие хронической бактериально-вирусной инфекции, вторичного иммунодефицитного состояния (Вишневский А.А., 2006, Хайрулова М.Б., 2012). При отсутствии лечения хронической бактериально-вирусной инфекции вторичное иммунодефицитное состояние усугубляется в послеоперационном периоде, что ведет к снижению эффективности оперативного лечения и рецидивированию воспалительного процесса (Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., 2004).

По-прежнему сохраняется высокой частота неудовлетворительных результатов после оперативных методов лечения хронического остеомиелита и в наше время они составляют от 9%-20% до 30%-56% (Никитин Г.Д. с соавт., 1990; Еремин А.В., 2006; Линник С.А., 2012, Штофин С.Г., 2009, Mader J.T. et al., 1999;

Verhelle N. et al., 2003; Gonsalez M.H. et al., 2005; Cierny G. et al., 2011). В связи с этим больные нередко подвергаются оперативным вмешательствам по 5-10 и более раз, оставаясь неизлеченными десятки лет (Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Бутивщенко И.А., 2004; Усик С.Ф., Федосеев М.М., Братийчук А.Н., 2007; Bhavan, K.P., 2009; J. Kumar et al, 2010).

Однако даже оперативное вмешательство при хроническом остеомиелите не приводит к полному излечению, а лишь позволяет добиться ремиссии, длительность которой невозможно прогнозировать, в связи с чем продолжаются исследования, направленные на разработку новых методов лечения и профилактики хронического остеомиелита (Торосян Г.Г. с соавт., 2011; Beck C. et al., 2012; Girschick H.J. et al., 2005; Jansson A. et al., 2007; Hofmann S.R. et al., 2012; Deutschmann A. et al., 2005; Morbach H. et al., 2008; Kerrison C. et al., 2004; Gleeson H. et al., 2008; Simm P.J. et al., 2008; Wong M. et al., 2008; Wagner A.D. et al., 2002; Monsour P. and Dalton J.B., 2010).

В последние годы на этапе оперативного лечения для заполнения остаточной костной полости после удаления очага хронического остеомиелита у детей с успехом используется синтетический имплантат "КоллапАн" в виде гранул или геля (Снетков А.И. с соавт., 2008).

На основании вышеизложенного можно утверждать, что анализ преморбидного фона, выявление и лечение хронических бактериально-вирусных инфекций, коррекция ВИДС могут выявить у пациента дополнительные звенья этиопатогенеза хронического остеомиелита, что позволит добиться улучшения качества комплексного лечения и пролонгировать ремиссию.

**Целью** настоящей работы является улучшение результатов лечения пациентов с хроническим остеомиелитом на основании изучения сопутствующей патологии и комплексного лечения с учетом выявленных этиопатогенетических факторов заболевания.

Для достижения цели поставлены следующие **задачи**:

1. Разработать алгоритм обследования пациентов с хроническим остеомиелитом для выявления факторов рецидивирования;
2. Выявить этиопатогенетические факторы, способствующие рецидивированию хронического остеомиелита;

3. Разработать комплексный метод лечения пациентов с хроническим остеомиелитом, включающий хирургическую санацию очага воспаления костной ткани с последующей профилактикой рецидивов;
4. Разработать метод профилактики рецидивов хронического остеомиелита с учетом выявленных этиопатогенетических факторов;
5. Оценить отдаленные результаты комплексного лечения пациентов с хроническим остеомиелитом.

### **Научная новизна**

На основе анализа большого клинического материала изучены сопутствующие заболевания и патологические состояния у детей с хроническим остеомиелитом.

На основе выявленных этиопатогенетических факторов, участвующих в рецидивировании хронического остеомиелита у детей, обоснован комплексный подход к лечению хронического остеомиелита с применением хирургического метода и последующей профилактикой рецидивов.

Разработан метод профилактики рецидивов хронического остеомиелита с учетом наиболее значимых этиопатогенетических факторов поддержания его хронического течения.

Разработаны различные методы хирургического лечения в зависимости от топографии очага хронического остеомиелита, его размера и расположения относительно зоны роста. Обосновано применение различных форм синтетического имплантата "КоллапАн" в зависимости от выбранного метода оперативного лечения.

### **Практическая ценность**

На основании выявленных факторов, способствующих рецидивированию хронического остеомиелита, таких как персистирующая бактериально-вирусная инфекция, сопутствующие соматические заболевания, вторичное иммунодефицитное состояние, разработано комплексное этиопатогенетическое лечение хронического остеомиелита у детей с использованием иммунотерапии, противовирусных препаратов, антибиотикотерапии с учетом чувствительности.

Также даны рекомендации по санации выявленных очагов хронической инфекции и лечению впервые выявленных хронических заболеваний внутренних органов и систем.

Сформулированы показания к оперативному лечению очагов хронического остеомиелита, расположенных как в труднодоступных местах, при непосредственной близости к сосудисто-нервным пучкам, зонам роста или с поражением последних, так и в отдалении от них.

Определены возможные способы лечения различных форм хронического остеомиелита у детей. При отсутствии противопоказаний необходимо выполнение оперативного вмешательства с последующей консервативной терапией. При наличии противопоказаний или отказе пациента (родителей) от оперативного лечения показано проведение курса консервативного лечения с последующим повторным решением вопроса об оперативном вмешательстве.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

В диагностический алгоритм для пациентов с хроническим остеомиелитом необходимо включать методы исследования, направленные на выявление хронической персистирующей бактериально-вирусной инфекции, сопутствующих соматических заболеваний и патологических состояний.

Пациенты с хроническим остеомиелитом нуждаются в проведении комплексного лечения, включающего хирургические и консервативные методы. Выбор метода оперативного вмешательства зависит от размера и расположения очага деструкции костной ткани. Индивидуальные схемы консервативного лечения подбираются с учётом выявленных бактериальных, вирусных инфекций, хронических соматических заболеваний, вторичного иммунодефицитного состояния.

#### **Материалы и методы**

В основу исследования положен опыт диагностики, лечения и изучения исходов заболевания 122 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет с хроническим остеомиелитом, находившихся на лечении в клинике детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России

(заведующий отделением, д.м.н., профессор А.И. Снетков) и многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника» с 2002 по 2016 годы. При обследовании пациентов использованы методы: клинический, лабораторный, методы визуализации - лучевые (рентгенография, КТ) МРТ, УЗИ, морфологический, микробиологический, статистический.

### **Внедрение**

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу отделения нейроортопедии и ортопедии Федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ, а также в практическую работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-Практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого департамента здравоохранения города Москвы».

### **Апробация**

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на Научно-практической конференции «Актуальные вопросы ортопедии. Достижения. Перспективы», Москва, 15-16 ноября 2012 года; 17-м обучающем курсе СИКОТ в Москве, 15-17 мая 2012 года; Научно-практической конференции «Применение композиционного материала "КоллапАн" в костной хирургии», Москва, 15 февраля 2013 года; XVII съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 16 февраля 2013 года; VI Всероссийском съезде ревматологов «Ревматология XXI века», Москва, 14-17 мая 2013 года; Приоровских чтениях с проведением Всероссийской научно-практической конференции «Использование искусственных биодеградируемых имплантатов в травматологии и ортопедии» и конференции молодых ученых, 21-22 ноября 2013 года; IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Превентивная медицина 2015. Инновационные методы диагностики, лечения и реабилитации пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата», Москва, 29 октября 2015 года, Крымском форуме травматологов-ортопедов «Основные направления отечественной травматологии и ортопедии»,

Ялта, 20 сентября, 2016 года; Приоровских чтениях с проведением ежегодной научной конференции «Вертебрология – проблемы, поиски, решения» и всероссийской научно-практической конференции молодых ученых, 8-9 декабря 2016 года.

### **Публикация результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и одни клинические рекомендации.

### **Личный вклад**

Диссертантом самостоятельно проведен анализ, обработка и обобщение данных, полученных в результате исследования, что представлено в виде научных публикаций. Достигнутые результаты диссертационной работы получены при участии автора. Она непосредственно участвовала в обследовании и консервативном лечении, а также ассистировала на операциях пациентов, находившихся на лечении в ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России с 2011 по 2016 годы.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 188 страницах и состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы, описания материала и методов исследования, изучения сопутствующей патологии, методов и результатов лечения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 57 рисунков, 33 таблицы. Список литературы включает 237 источников, из них 118 отечественных и 119 иностранных.

## ГЛАВА I

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Хронический остеомиелит является широко распространенным заболеванием, охватывая до 10% всех стационарных больных с гнойной патологией и занимая до 6% в структуре патологии опорно-двигательной системы (Никитин Г.Д. с соавт., 2002; Лещенко И.Г. с соавт., 2003; Федоров В.Д. с соавт., 2003; Линник С.А., 2012; Штофин С.Г., 2009; Malcius D. et al., 2009). Число больных гематогенным остеомиелитом не имеет тенденции к уменьшению (Бордиян С.Г., 2006). В России и странах СНГ сохраняется высокий уровень перехода из острой стадии в хроническую – 3,1%-30% случаев (Барская М.А. с соавт., 2000; Абаев Ю.К. с соавт., 2004; Ferreira G.F. et al., 2012). Хронический остеомиелит характеризуется наличием очага инфекции или негнойного воспаления костной ткани, рецидивирующим течением и считается неизлечимым заболеванием (P. Miettunen et al., 2009).

По-прежнему сохраняется высокой частота неудовлетворительных результатов после оперативных методов лечения и рецидивов хронического остеомиелита от 9% до 56% (Никитин Г.Д. с соавт., 1990; Еремин А.В., 2006; Линник С.А., 2012; Штофин С.Г., 2009). В связи с этим больные нередко подвергаются оперативным вмешательствам по 5-10 и более раз, и остаются неизлеченными десятки лет (Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Бутивщенко И. А., 2004; Усик С.Ф., Федосеев М.М., Братийчук А.Н., 2007; Bhavan, K.P., 2009; J. Kumar et al., 2010). На современном этапе организация медицинской помощи больным с этим тяжелым заболеванием остается несовершенной. Отмечается поздняя госпитализация больных, которая может достигать от 77% до 86,2%. Остаётся низким уровень своевременной догоспитальной диагностики и существует недопонимание неотложности оказания срочной помощи при этом тяжелом заболевании. Диагностические ошибки при первичном осмотре больного хирургом наблюдаются в 25,1-58,3%. В ряде регионов страны при этом заболевании имеется летальность от 0,5% до 3,7% (Бордиян С.Г., 2006). Неблагоприятные результаты лечения (рецидивы, ампутации, функциональная

неполноценность конечностей) и в наше время достигают 20-30%, что приводит к инвалидизации ребёнка (Mader J.T. et al., 2003; Verhelle N. et al., 2003; Gonzalez M.H. et al., 2005; Cierny G. et al., 2006).

Переход остеомиелита в хроническую форму обусловлен рядом причин, из которых главными являются поздно начатое лечение, недостаточно радикальное проведение операции, ошибки антибиотикотерапии (Гринев М.В., 1977, Гостищев В.К., 2007).

Преимущественно у детей встречаются атипичные формы остеомиелита, которые сразу приобретают вялотекущее, хроническое течение, без острой фазы (Михайлов М.К. с соавт., 1985; Акжигитов Г.Н. с соавт., 1986; Cierny G. et al., 2006; Hofmann S.R. et al., 2012). Причины развития сразу хронического процесса, минуя острую стадию, разные авторы видели по-разному. Наиболее несостоятельными приходится признать теории развития хронического остеомиелита при длительном необоснованном применении антибиотиков, так называемый "антибиотиковый" остеомиелит, при котором, якобы, снижается вирулентность микроорганизмов, в результате чего развиваются стертые, атипичные формы (Акжигитов Г.Н. с соавт., 1986; Прокопова Л.В. с соавт., 1984; Harris N.H. and Kirkaldy-Willis W.H., 1965; Kozlovski K., 1983). Еще одна не подтвердившаяся теория придает слишком большое значение эндо- и экзогенным техногенным факторам окружающей среды (Чиркин В.В., 1991).

Изолированное воздействие только загрязненной окружающей среды или только неверная антибиотикотерапия не могут привести к развитию хронического атипичного остеомиелита, так как многие формы этого заболевания были описаны еще в XIX веке, до открытия антибактериальных препаратов и выраженного техногенного загрязнения окружающей среды. В 1832 году Бенджамин Броди впервые описал картину локализованного абсцесса большеберцовой кости ампутированной конечности больного, страдавшего сильными болями в пораженной конечности, не являющегося проявлением системного процесса, возникшего без острого заболевания и не имевшего предшествующих инфекций (Stephens M.M. et al., 1988). Гаппе описал склерозирующий «негнойный»

остеомиелит в 1893 году (Harris N.H., 1965). В нашей стране случаи различных форм первично-хронического остеомиелита описаны до внедрения антибиотиков в лечебную практику (Венгеровский И.С, 1969; Гуревич И.Б, 1939; Дитерихс М.М., 1932; Розенфельд В.Е, 1941; Розенцвит А.И. 1936; Свиридов С.А., 1946).

К.С. Терновой с соавторами, И.С. Венгеровский большое значение в развитии первичных хронических форм остеомиелита придают защитным силам организма. Они считают, что реактивность организма и сопротивляемость тканей играют важную роль в клиническом течении гематогенного остеомиелита. Постоянное воздействие микробного агента в одних случаях может вызвать снижение защитных сил макроорганизма, привести к развитию острого остеомиелита (Венгеровский И.С., 1965; Гринев М.В., 1977). В других случаях, напротив, защитные свойства макроорганизма улучшаются, вырабатывается невосприимчивость и устойчивость к возбудителю заболевания, поэтому воспаление либо не развивается вообще, либо заболевание принимает подострое или хроническое течение (Harris N.H., 1965; Udeka K., 1975).

В 1889 г. А.А. Бобров на III Съезде русских врачей и в 1894 г. Е. Лексер предложили эмболическую теорию, согласно которой бактериальный эмбол при замедленном костном кровотоке оседает в одном из концевых сосудов кости (эпифизарном, метафизарном, диафизарном). Оседанию эмбола способствует узость концевых артерий и замедление кровотока в них. Осевшие микроорганизмы вызывают отек окружающих тканей, и происходит полная закупорка просвета внутрикостного сосуда, что вызывает гипоксию и, в дальнейшем, некроз кости. Авторы считают, что в раннем детском возрасте сосуды метафиза заканчиваются слепо и этим объясняется начало воспалительного процесса чаще в области метафиза (Гринев М.В., 1977; Михайлов М.К. с соавт., 1985).

Значительным вкладом в развитие теории патогенеза остеомиелита явились эксперименты смоленского патологоанатома профессора С. М. Дерижанова в 1837-1840 годах. Автор вызывал сенсibilизацию кроликов лошадиной сывороткой. Затем, вводя разрешающую дозу сыворотки в костномозговую

полость, получал асептический аллергический остеомиелит. Исходя из этих опытов, С.М. Дерижанов полагал, что бактериальные эмболы не играют никакой роли в патогенезе остеомиелита. Заболевание развивается только на почве сенсibilизации организма и возникновения в кости асептического воспаления, наступающего от самых разных причин. В остеомиелитическом очаге пролиферативные изменения периоста, гаверсовых каналов сдавливают сосуды извне, а набухание стенок самих сосудов уменьшает их просвет изнутри. Все это затрудняет и нарушает кровообращение в кости, способствуя возникновению остеомиелита (Дерижанов С.М., 1940). Косвенные признаки аутоаллергического воспаления на фоне предшествующей сенсibilизации выявили в своих исследованиях А.А. Горевой с соавт., а именно повышение лейкоцитов, СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение числа эозинофилов, признаки гиперкоагуляции, повышенное количество циркулирующих антител при снижении показателей фагоцитоза, характерные изменения в белковом составе и физико-химических свойств плазмы крови. (Горевой А.А. с соавт., 2002).

В последнее десятилетие предложена теория биологической пленки, как причины поддержания и рецидивирования хронического остеомиелита. Её суть заключается в том, что при наличии инфицированного инородного тела или собственных омертвевших тканей на их поверхности образуется биопленка, бактерии которой активно взаимодействуют друг с другом при помощи химических сигналов, как аутоиндукторов, что позволяет согласованно уживаться, как внутри, так и между видами ("чувство кворума"). Эта биологическая матрица труднопроницаема для антибиотиков, антител, агентов клеточного иммунитета. В нижних слоях биопленки условия анаэробные, там замедленные темпы роста и метаболической активности патогенных микроорганизмов, снижена чувствительность к антибиотикам. Однако после окончания лечения они при благоприятных условиях могут вернуться в активный режим, будучи резистентными к использованной во время лечения группе антибиотиков. Считается, что периоды обострения хронического остеомиелита связаны с переходом микроорганизмов биопленки из покоящегося состояния в активное.

Население биопленки, таким образом, является постоянным источником вирулентных патогенных микроорганизмов. (Cierny G., 2011; Walter G., 2012).

В настоящее время ряд зарубежных авторов классифицируют хронический небактериальный остеомиелит (Chronic nonbacterial osteomyelitis - ХНО), как аутовоспалительное заболевание (McGonagle D. and McDermott M. F., 2006; Hofmann S.R et al., 2012; Miettunen P. et al., 2009). Аутовоспалительные заболевания – это редкие расстройства, характеризующиеся повторяющимися эпизодами лихорадки и воспаления при отсутствии высоких титров аутоантител, аутореактивных Т-лимфоцитов и основной инфекции. Связь с другими аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями, такими как ладонно-подошвенный пустулёз, хроническое воспалительное заболевание кишечника, псориаз, с-ANCA положительный васкулит, артериит Такаясу, и недостаток антагонистов рецепторов ИЛ-1 обсуждается. (Hamel J. et al., 2011; Iyer R.S. et al., 2011; Aksentijevich I. et al., 2009). В основе аутовоспалительного механизма, как полагают, лежит нарушение цитокиновой регуляции, которое может быть на разных уровнях: нарушение транскрипции (как результат вариабельности генов) и эпигенетические модификации. Дисбаланс цитокинов может стать причиной подрыва иммунного гомеостаза, увеличивающей или уменьшающей воспалительные ответы, что в свою очередь может стать причиной восприимчивости к инфекции или аутоиммунному нарушению.

Генетические исследования наводят на мысль о наличие в хромосоме локусов предрасположенности к ХНО – 18q21.3-18q22. Впрочем, убедительных данных за влияние этого локуса на патофизиологию ХНО до сих пор недостаточно. Тем более что чувствительные области были обнаружены в 18 хромосоме при двух других заболеваниях, похожих на ХНО: семейный прогрессирующий остеолитизис и семейная болезнь костей Педжета (Wipff J. et al., 2011; Hughes A.E. et al., 2000; Sparks A.V. et al., 2001).

Была описана связь полиморфизма промотора ИЛ-10 с первично-хроническим остеомиелитом (Hofmann S.R. et al., 2011). ИЛ-10 относится к числу противовоспалительных цитокинов. Его продуцентами могут быть моноциты,

макрофаги, активированные Т-хелперы. Избыток ИЛ-10 ведет к снижению противоинфекционной защиты и развитию хронических инфекций. Моноциты у пациентов с ХНО недостаточно продуцируют ИЛ-10, что может способствовать цитокиновому дисбалансу, и выделению провоспалительных сигналов, включая ФНО-а.

Однако остается неясным является ли увеличение экспрессии ФНО-а и ИЛ-1 патофизиологичным при ХНО или это связано с обычным течением заболевания (Hofmann R. et al., 2012).

Немецкие клиницисты сообщают о 2 случаях вторичного хронического небактериогенного мультифокального остеомиелита у детей на фоне гипофосфатазии (Girschick H. J. et al., 2007). Они исключили бактериальную природу заболевания и предполагают, что причиной воспаления костей у детей в данных случаях являлись метаболические изменения.

При переходе острого гематогенного остеомиелита в хронический, развитии посттравматического или послеоперационного хронического остеомиелита в посевах можно обнаружить возбудителя: в 60-80% случаев – это стафилококк, 5-30% – стрептококк, 10-15% – пневмококки, грамотрицательные или смешанная флора (Венгеровский И.С., 1949; Кононов В.С., 1967; Гринев М.В., 1977; Акжигитов Г.Н. с соавт., 1986; Мельникова В.М., 1988; Машков А.Е., 1998; Бушуев О.М., 1999; Ковальчук В.И. с соавт., 1999; Аболина Т.Б. с соавт., 2000; Рахимова Г.Н. с соавт., 2000; Тараканов В.А., 2000; Симонова А.В., 2001; Вишневский А.А., 2006; Гостищев В.К., 2007; Окулич В.К., 2009; Штофин С.Г., 2009; Хайрулова М.Б., 2012; Walter G., 2012; Ferreira G.F. et al., 2012). По данным на 2000 год при микробиологическом исследовании 147 больных отделения последствий травм и гнойных осложнений ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России в 59,5% случаев получена ассоциация микроорганизмов в различных комбинациях, как аэробной, так и анаэробной флоры. В 32,5% случаев – монокультура, где преобладал золотистый стафилококк, а в 8% случаев роста микрофлоры не получено (Жигаленкова Н.В., 2000).

А. Tsezou выделил стафилококковую культуру лишь в 33,3% случаев, 25,9% пришлось на ассоциацию микроорганизмов, 17,3% – грамотрицательные бактерии, а в 23,5% случаев – роста микроорганизмов не выявлено (Tsezou A. et al., 2008г.)

К. Harris описала 1 случай остеомиелита, вызванного *Helicobacter rappini*, выделенного из биопсийного материала при помощи полимеразной цепной реакции. (Harris K.A. et al., 2002)

При различных формах первично-хронического остеомиелита роста микрофлоры, как правило, не получали (Бережный А.П. с соавт., 1998; Савкина Л.Ф., 1993; Bjorksten B., Voquist L., 1980; Cyrlak D., Pais M.J., 1986; Giedion A. et al., 1972; Paller A.S. et al., 1985; Pelkonen P. et al., 1988; Probst F.P., 1976; Girschick H.J. et al., 2005; Костенко А.А. с соавт., 1999; Машков А.Е., 1998; Тараканов В.А., 2000; Reith J.D. et al., 1996; Weihe S. et al., 2000; Schilling F. et al., 2001; Jurriaans E. et al., 2001; Vittecoq O. et al., 2000; Carr A.J. et al., 1993; Yu L. et al., 1989; Gamble J.G. et al., 1986; Huder A.M. et al., 2002). Однако есть указания авторов на выделение золотистого стафилококка (Carr A.J. et al., 1993; Gamble J.G., Rinsky L.A., 1986), пневмококка (King D.M., Mayo K.M., 1969), *Mycoplasma hominis* (Hummell D.S. et al., 1987), *Propionibacterium acnes* (Le Goff P et al., 1985; Schilling F, Wagner A.D., 2000), *Bartonella henselae* (Waldvogel K et al., 1994), *Coxiella burnetii* (Poujol A et al., 1998). Другие авторы предполагают, что развитие первично-хронического "атипичного" воспаления связано с проводимой ранее антибактериальной терапией и переходом микроорганизмов в атипичные формы – L-формы, циркуляция которых вызывает рецидивирующее течение (Абаев Ю.К., 2010, Торсян Г.Г., 2011).

Вместе с тем широко распространено в природе и давно известно явление транслокации жизнеспособных бактерий из желудочно-кишечного тракта в мезенхимальные лимфоузлы, печень, селезенку, кровоток, послеоперационные раны, ожоговые поверхности (Алмагамбетов К.Х. с соавт., 1992; Долгушин И.И. с соавт., 1989; Deitch E.A., Bridges R.M., 1987; Lemaire L.C. et al., 1997). Любая травма, стресс или иное экстремальное воздействие на организм повышает

уровень транслокации в желудочно-кишечном тракте, при этом бактерии через лимфатическую систему попадают в кровь и достигают очага повреждения, локализуясь в мертвых, нежизнеспособных тканях (Никитенко В.И., 1990; Смирнов В.В. с соавт., 1988). Наиболее часто транслоцируется кишечная палочка, протей и энтеробактерии (Gautreaux M.D. et al., 1994; Steffen E.K., Berg R.D., 1983), существует прямая зависимость уровня транслокации от размера популяции микроорганизма. В экспериментах на животных показано, что такая бактериемия носит транзиторный характер и в зависимости от дозы введенных перорально бактерий составляет от 30 минут до 8 часов (Смирнов В.В. с соавт., 1988). А.В. Жигайлов установил, что уровень транслокации через слизистую желудка и тонкого кишечника выше, чем из толстой кишки (Жигайлов А.В., 1996). Нормальная перистальтика кишечника является эффективной защитой от избыточной колонизации тонкого кишечника и, соответственно, транслокации бактерий в лимфатическую систему. Любое замедление пассажа кишечного содержимого приводит к повышенному росту микроорганизмов и синдрому избыточного бактериального роста (Erbil Y. et al., 1998; Nieuwenhuijs V.B. et al., 1998). Применение различных групп антибиотиков по-разному сказывается на транслокации бактерий: при воздействии на анаэробную флору она усиливается, при воздействии на аэробную – снижается (Kakkos S.K. et al., 1997; Berg R.D., 1985). Блокируют транслокацию возбудителей хирургической инфекции живые бактериальные препараты: споробактерин, бактисубтил, лактобактерин, бифидумбактерин (Никитенко В.И., 1990).

Ю.Н. Курлаева сообщает, что на фоне вторичных иммунодефицитных состояний (ВИДС), обусловленных различными причинами, возбудителем первично-хронического остеомиелита в 35-40% случаев является сапрофитная флора. При этом ВИДС сопровождаются снижением уровня IgG и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), дисбалансом соотношения Т- и В-лимфоцитов, уменьшением хелперно-супрессорного индекса Т-лимфоцитов до 0,2 (при норме 1,5-2,0) (Курлаева Ю.Н. с соавт., 2010).

Н. Bodur с соавт. наблюдали хронический остеомиелит надколенника, вызванный *Aspergillus fumigatus* у пациента с хроническим гранулематозом – заболеванием характеризующимся нарушением клеточного фагоцитоза (Bodur H. et al., 2003).

N. Wellinghausen докладывал о случае первично-хронического мультифокального рецидивирующего остеомиелита, вызванного условно-патогенной грибковой флорой *Candida dubliniensis*, у пациента после трансплантации стволовых клеток периферической крови по поводу врожденной гемолитической анемии. В послеоперационном периоде пациент длительно получал иммуносупрессивную и антибактериальную терапии, с чем авторы и связывают системное поражение данным видом грибковой флоры. (Wellinghausen N et al., 2009).

Данных о целенаправленном исследовании сопутствующей соматической патологии или источниках хронической бактериально-вирусной инфекции у пациентов с хроническим остеомиелитом нами не обнаружено. Однако многие авторы упоминают о сопутствующих заболеваниях у таких пациентов. Самым часто встречаемым в литературе является синдром SAPHO, буквально означающий синовит, угри, ладонно-подошвенный пустулез, гиперостоз и остейт (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) (Girschick H.J et al., 2007; Friedmann A.M., 2004; Huber A.M. et al., 2002; Carr A.J. et al., 1993; Catalano-Pons C., 2008; Бадюкин В.В., 2001; McGonagle D. et al., 1999). Есть мнение, что первично-хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит является детской и наиболее тяжелой формой синдрома SAPHO (Beretta-Piccoli B.C. et al., 2000; Compeyrot-Lacassagne S. et al., 2007; Gleeson H. et al., 2008; Simm P.J. et al., 2008; Kahn M.F. et al., 1992; Bjorksten B. et al., 1980; Girschick H.J et al., 2007; Вест С.Дж., 1999). Эти данные опираются на сходство гистологической и рентгенологической картины при этих заболеваниях (Carr A.J. et al., 1993; Bjorksten B. et al., 1980), при этом поражения кожи могут быть различны или их может не быть вовсе (Очкуренко А.А. 1999; Girschick H.J et al., 2007). Описано более 60 случаев различных поражений кожи при хроническом рецидивирующем

многоочаговом остеомиелите (ХРМО) у детей (Beretta-Piccoli B.C. et al., 2000). Развитие костно-суставных изменений на фоне пустулёза отмечают лишь в 15% (Manger B. et al., 2005). Этиология и патогенез синдрома SAPHO остаются предметом изучения. Некоторые авторы считают, что ведущую роль играют генетические факторы (Manger B. et al., 2005; Агабабова Э.Р., 2001; Бадокин В.В., 2006). Другие не исключают триггерную, этиологическую или поддерживающую роль инфекции (стафилококковой, стрептококковой или вирусной), при этом ХРМО ("ювенильный SAPHO") также носит реактивный или постинфекционный характер (Свинцицкий А.С. с соавт., 2006).

Ряд авторов обнаруживают у пациентов с ХРМО другие хронические воспалительные заболевания, такие как псориаз, артрит, воспалительные заболевания кишечника, в том числе, болезнь Крона (Huber A.M. et al., 2002; Carr A.J. et al., 1993). По данным А. Tsezou более 50% пациентов с хроническим остеомиелитом имеют сопутствующие заболевания (Tsezou A. et al., 2008). А.А. Вишневский сообщает, что из 54 пациентов с неспецифическим остеомиелитом позвоночника у 10 пациентов выявлены хронический гастрит и язвенная болезнь, у 9 – хронический пиелонефрит, у 5 – СД 2 типа, у 4 – хронический гепатит, у 3 – бронхиальная астма (Вишневский А.А., 2006).

М.Б. Хайрулова при обследовании 154 пациентов с хроническим остеомиелитом выявила сопутствующую соматическую патологию у 125 человек (81,2%). Встречались заболевания сердечнососудистой, дыхательной, мочеполовой, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, ЛОР органов, наркомания. Так же было проведено исследование микрофлоры кишечника у 123 пациентов с хроническим остеомиелитом, качественный и количественный состав микрофлоры был в пределах нормы лишь у 14 человек (11,4%), остальные страдали различной степенью дисбактериоза вплоть до 4, когда отсутствует бифидофлора, уменьшено количество лактофлоры, увеличено количество облигатных и факультативных условно-патогенных микроорганизмов. Автор считает, что дисбактериоз кишечника усугубляет течение основного заболевания и

рекомендует использование пробиотиков в комплексном лечении хронического остеомиелита (Хайрулова М.В., 2012).

Еще Акжигитов Г.Н. с соавт. писал о необходимости санации дополнительных очагов инфекции (гнойничковые заболевания кожи, синусит, кариозные зубы, хронический тонзиллит и др.) и иммунокоррекции у пациентов с хроническим остеомиелитом. При этом для иммунокоррекции использовался гамма-глобулин, активная иммунизация стафилококковой вакциной или стафилококковым анатоксином предполагая главную роль стафилококка в развитии хронического остеомиелита (Акжигитов Г.Н., 1986; Гостищев В.К., 2011).

Исследования по изучению различных параметров иммунитета проводились неоднократно. Изучены многие показатели у разных групп пациентов, отклонения выявлены практически у всех пациентов (Панченко М.К. с соавт., 1988; Пинегин Б.Ф. с соавт., 1998; Хаитов Р.М. с соавт., 1999; Гревой А.А. с соавт., 2002; Машков А.Е. с соавт., 2005; Тевс Д.С. с соавт., 2013; Чепелева М.В. и Ключин Н.М., 2012; Султонов Ш.Р. с соавт., 2009). При этом у пациентов диагностируется вторичное иммунодефицитное состояние (ВИДС), требующее соответствующей коррекции. (Акжигитов Г.Н., 1986; Дурманов К.Д., 1987; Слесарев В.В. С соавт., 1979; Schluter et al. 1991; Bansal et al. 1992; Sistermann et al. 1992; Wagner et al. 2003). Согласно определению Р.М. Хаитова вторичные иммунодефицитные состояния характеризуются повышенной инфекционной заболеваемостью, атипичным течением инфекционно-воспалительного процесса различной локализации и этиологии, торпидного к адекватно подобранному лечению. Сама инфекция может быть как проявлением, так и причиной нарушения иммунного ответа (Хаитов Р.М., 2012). Первыми признаками, позволяющим заподозрить наличие вторичного иммунодефицита, являются рецидивирующие бактериально-вирусные инфекции, которые характеризуются хроническим течением, неполным выздоровлением, неустойчивыми ремиссиями, рефрактерностью к традиционному лечению, необычным возбудителем (условно-патогенная флора, оппортунистическая

инфекция с пониженной вирулентностью, с множественной устойчивостью к антибиотикам) (Хаитов Р.М., 2012).

При ВИДС со «структурными» и функциональными изменениями показатели иммунитета количественно отличаются от нормального уровня, выявляется существенный дисбаланс основных субпопуляций лимфоцитов, дефицит выработки иммуноглобулинов, интерферонов и других цитокинов.

Так А.А. Горевой с соавт. отмечает снижение показателей фагоцитоза и повышение количества иммуноглобулинов класса G и A у пациентов с хроническим остеомиелитом, что автор связывает с продолжающейся антигенной или аутоантигенной нагрузкой (Горевой А.А., 2002).

А.Е. Машков с соавт. также указывает на повышение уровня иммуноглобулинов всех классов на фоне угнетения клеточного звена иммунитета, снижения фагоцитарной активности нейтрофилов, что трактуется как признаки хронизации остеомиелита. Для коррекции выявленных нарушений рекомендуют применять Т-активин, полиоксидоний, имунофан, ликопид (Машков А.Е., 1999).

С другой стороны, исследования Д.С. Тевса с соавт. не выявили достоверно значимых изменений уровня иммуноглобулинов всех классов у пациентов с хроническим остеомиелитом костей стопы по сравнению с контрольной группой относительно здоровых доноров. Имело место значительное повышение уровней исследуемых цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, рецепторный антагонист ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10) на фоне снижения фагоцитарного показателя и числа, индекса завершенности фагоцитоза и активности фагоцитов, абсолютного и относительного содержания Т-хелперов (CD4 $^{+}$  лимфоциты) и NK-лимфоцитов (CD16 $^{+}$ ) при повышении уровня Т-хелперов (CD8 $^{+}$ ). Следовательно, снижалось хелперно-супрессорное соотношение (в 3,2 раза). Чрезмерный синтез цитокинов Т-лимфоцитами обусловлен компенсаторной реакцией на снижение их содержания в крови. Всё это говорит об иммунодефиците со стороны клеточного звена иммунитета у пациентов с хроническим остеомиелитом. После проведения стандартного лечения снижалась выраженность дисбаланса цитокинового звена, фагоцитарного числа и завершенности фагоцитоза, но полной нормализации

показателей иммунного и цитокинового статуса не наблюдалось, из чего автор делает вывод, что пациентам с хроническим остеомиелитом необходимо включение иммуномодулирующих препаратов в схему лечения (Тевс Д.С. с соавт., 2013)

Несколько другие данные получены М.В. Чепелевой с соавт. при изучении клеточного иммунитета у пациентов с хроническим остеомиелитом. Так содержание Т-лимфоцитов не выходило за пределы границ физиологической нормы, субпопуляционные нарушения отсутствовали, соотношение CD4 к CD8, по данным авторов, составило 1,58 при остеомиелите в стадии ремиссии (при норме 1,5-2). Изучение маркеров ранней активации Т-лимфоцитов выявило увеличение числа Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности этот маркер (CD25+) из чего сделан вывод, что "быстрое размножение и последующая дифференцировка нативных Т-клеток в зрелые формы у пациентов с хроническим остеомиелитом возможны не только в разгар инфекционного процесса, но и в период ремиссии". Авторы указывают так же на увеличение содержания В-лимфоцитов и повышенный уровень сывороточного IgG у пациентов с хроническим остеомиелитом вне обострения, в то время как концентрация Ig A и М не имела статистических различий по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты авторы трактовали, как возможный фактор сохранения нестойкого баланса между ремиссией и обострением (Чепелева М.В., Ключкин Н.М., 2012).

А.А. Вишневский с соавт. выделяют 3 группы пациентов с неспецифическим остеомиелитом позвоночника в зависимости от системного воспалительного ответа (СВО) организма, изучаемого по изменениям С-реактивного белка (СРБ). Первую группу составляют пациенты острой и подострой стадией заболевания, у которых уровень СРБ был незначительно повышен (до 20 мг/л при норме от 0 до 8 мг/л) – нормергический ответ. Во вторую группу вошли пациенты с хроническим остеомиелитом позвоночника с показателями СРБ ниже 8 мг/л – гиперергический СВО. У таких пациентов было значительное снижение абсолютного числа лимфоцитов в сочетании с появлением

в крови функционально неполноценных макрофагов, повышением супрессорной активности Т-лимфоцитов, а также увеличение циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов G, реже А и/или М. Авторы также считают, что дисбаланс иммунной системы в сторону гуморального иммунитета способствует хронизации остеомиелита. Третью группу составляют пациенты с гиперергическим типом СВО, у них показатели СРБ превышают 20мг/л. Течение заболевания септическое с выраженными температурными реакциями, бактериемий, эндотоксемией.

Иммунокорректирующую терапию рекомендовано проводить в зависимости от типа и степени нарушения иммунитета. По данным авторов, в большинстве случаев происходит нарушение Т-клеточного иммунитета, в связи с чем необходимо использовать цитомедины (Т-активин, тималин, тимоген и др.) или цитокины (ронколейкин). При выявлении недостаточности В-клеточного звена иммунитета показано использование иммуномодуляторов, таких как ликолипид, миелопид, рибомунил и др. (Вишневский А.А, 2006).

Немецкие клиницисты во главе с доктором Н. Girschick не выявили каких-либо значимых изменений уровня Ig G, M, A при обследовании 30 детей с первично-хроническим остеомиелитом (Girschick H.J et al., 2007).

Schluter et al. обнаружили снижение соотношения CD4\ CD8 лимфоцитов при нормальном уровне IgG и нормальной продукции В-лимфоцитов. Pudil et al. также наблюдали значительное снижение CD4 лимфоцитов у пациентов с хроническим остеомиелитом (ХОМ) по сравнению со здоровыми. Также было выявлено снижение активности комплемента, снижение фагоцитарной и бактерицидной активности макрофагов и гранулоцитов (Hierholzer S. and Hierholzer G., 1982; Schluter B. et al. 1991; Pudil R. et al. 1993).

По данным Н.Д. Чухриенко причинами приобретенных дефектов хемотаксиса фагоцитарных клеток (нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, дендритных и тучных клеток) могут быть локальное разрушение комплемента бактериальными продуктами (например, эластаза *Pseudomonas aeruginosa*) или нарушение метаболизма арахидоновой кислоты под влиянием лекарственных

средств, таких как нестероидные противовоспалительные вещества. (Чухриенко Н.Д., 2005).

По некоторым данным повышение уровня CD8<sup>+</sup> лимфоцитов является признаком вирусной инфекции (Симонова А.В., 2001г.).

Лечение хронического остеомиелита всегда направлено, в первую очередь, на санацию очага воспаления костной ткани. Существуют консервативные и оперативные методы лечения.

Подавляющее большинство авторов используют в терапии хронического остеомиелита антибиотики (Бушуев О.М., 1999; Жигаленкова Н.В., 2000; Очкуренко А.А., 1999; Гостищев В.К., 2007; Гринев М.В., 1977; Никитин Г.Д., 2000; Амирасланов Ю.А., 1996; Зайцев А.Б., 1996; Овчинников В.А., 1996; В.К. Окулич с соавт., 2009; Ажигитов Г.Н., 1986; Хайрулова М.Б., 2012; Усик С.Ф., 2007; Борисов И.В., 2003; Линник С.А., 2012; Cierni G., 2011; Harris N.H., 1965; Schilling F., 2001; Pudil R., 1993; Wagner A.D., 2003). При наличии выявленного возбудителя используются антибиотики с учетом чувствительности. При отсутствии выделенного возбудителя – эмпирически подбираются антибиотики широкого спектра действия. Единого мнения о схеме антибиотикотерапии и способе приема антибиотиков не существует. Отечественные авторы склоняются к парентеральному введению антибактериальных препаратов в возрастной дозировке в раннем послеоперационном периоде сроком от 5 до 10 дней (Гринев М.В., 1997; Чечнев Е.Ю. с соавт., 2004; Чесноков А.С. с соавт., 2007; Жигаленкова Н.В., 2000; Куликов А.Н., 2005; Линник С.А. с соавт., 2012; Хайрулова М.Б., 2012; Султонов Ш.Р. с соавт., 2009; Штофин С.Г., 2009), Акжигитов Г.Н. рекомендует продлевать курс до 2-3 недель. В то время как зарубежные авторы пишут о длительных послеоперационных курсах – 6 недель (Gitelis S., Vreback G.T., 2002), причем в начале 2-3 недели препараты вводятся парентерально, а затем перорально (Спигель Д.А. и Пенни Д.Н., 2005), у детей курс укорачивается до 2 недель перорального приема (Walter G. et al., 2012).

Что касается первично-хронического остеомиелита, где возбудителя идентифицировать практически невозможно, то остеотропные антибиотики

широкого спектра действия всегда назначаются при хирургическом лечении в раннем послеоперационном периоде, а при исключительно консервативном лечении в возрастных дозировках сроком на 2-4 недели, однако при отсутствии клинического эффекта в течение 2 недель дальнейшее использование антибиотикотерапии признается нецелесообразным (Абаев Ю.К., 2012; Бережный А.П., Очкуренко А.А., 1998). Некоторые авторы вообще не используют антибактериальные препараты в комплексном консервативном лечении первично-хронического остеомиелита (Hofmann S.R. et al., 2012; Торосян Г.Г. с соавт., 2011; Job-Deslandre C. et al., 2001).

Препаратами выбора при невыраженном болевом синдроме становились нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, диклофенак, напроксен, мелоксикам) длительными курсами от 3 до 12 месяцев, при отсутствии положительного эффекта или исходно выраженного отечно-болевого синдрома применялись стероидные противовоспалительные средства (преднизолон, метипред) в возрастных дозировках в течение 3 недель с постепенной отменой (Бережный А.П., Очкуренко А.А., 1998; Торосян Г.Г. с соавт., 2011; Beck C. et al., 2012; McGonagle D. and McDermott M. F., 2006; Weihe S. et al., 2000; Abril J. C. and Ramirez A., 2007; Girschick H.J. et al., 2005; Vittecoq O. et al., 2000; Carr A.J. et al., 1993; Pelkonen P. et al., 1988; Bjorksten B., 1980; Tan B.S. et al., 1996; Sundaram M. et al., 1996; Van Howe R.S. et al., 1989; Handrick W. et al., 1998; Job-Deslandre C. et al., 2001; Schuster T. et al., 1996, Cole W.G., 1991, Hayem G. et al., 1999, Compeyrot-Lacassagne S. et al., 2007; Yuksel H.Y., 2011; Yu L. et al., 1989). Также совместно с НПВС и преднизолоном назначался сульфасалазин в возрастной дозировке (Торосян Г.Г. с соавт., 2011; Beck C. et al., 2012; Girschick H.J. et al., 2005; Jansson A. et al., 2007). При неэффективности вышеизложенной схемы некоторые авторы с успехом применяли бисфосфонаты, как в комплексной терапии, так и изолированно (Miettunen P., 2009; Hofmann S.R. et al., 2012; Compeyrot-Lacassagne S. et al., 2007; Beck C. et al., 2012; Morbach H. et al., 2008; Kerrison C. et al., 2004; Simm P.J. et al., 2008; Schilling F. et al., 2001; Akikusa J.D. et al., 2001). Однако P.

Momsour указывает, что данных о безопасности применения бисфосфонатов в педиатрии недостаточно (Monsour P. and Dalton J.B., 2010).

При выявлении метаболических изменений, влияющих на активность окислительно-восстановительных ферментов, А.П. Бережный и А.А. Очкуренко проводили курс метаболитной терапии, включающий тиаминпирофосфат, рибофлавин, пантотенат кальция, липоевую кислоту и панангин в возрастных дозировках (Бережный А.П. и Очкуренко А.А., 1998). Немецкие клиницисты, предполагая участие ФНО-а в патофизиологии хронического остеомиелита, сообщают об успешном использовании блокаторов фактора некроза опухоли-а (антифликсимаб, этанерцепт) (Hofmann S.R. et al., 2012; Deutschmann A. et al., 2005; Beck C. et al., 2012; Girschick H.J. et al., 2005; Morbach H. et al., 2008; Kerrison C. et al., 2004; Gleeson H. et al., 2008; Simm P.J. et al., 2008; Wong M. et al., 2008; Wagner AD. et al., 2002; Monsour P. and Dalton J.B., 2010).

А.В. Комушенко и А.Н. Косинец предлагают использовать в комплексном лечении хронического остеомиелита тималин в течение 8-10 дней внутримышечно, а затем ронколейкин 3-4 внутривенные инфузии с интервалом в один день. (Комушенко А.В., Косинец А.Н., 2005г.).

Ш.Р. Султонов с соавт. считают, что большое значение в патогенезе хронического остеомиелита имеют дефекты Т-системы иммунитета, поэтому на основании собственных исследований рекомендуют Т-активин, как стимулятор продукции Т-лимфоцитов. Также в комплексном лечении авторы используют иммунофан, левамизол, метилурацил, дибазол, интерферон, полиоксидоний, ликопид и др. (Султонов Ш.Р. с соавт., 2009г.).

А.Е. Машков с соавт. при хроническом остеомиелите используют в клинике иммуномодулятор ликопид (Машков А.Е., 2005).

Однако если принять во внимание, что практически все пациенты с хроническим остеомиелитом страдают вторичным иммунодефицитом, то существуют определенные принципы иммунотерапии ВИД. При острых тяжелых инфекциях, угрозе или развитии инфекционно-септического синдрома, наличии тяжелых фоновых заболеваний применяют иммуноглобулины внутривенного

введения (Иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения, Интраглобин, Иммуновенин, Октагам, Цитотект, Пентаглобин). Если имеется выраженная недостаточность продукции и/или дефектность вырабатываемого эндогенного интерферона альфа, комбинированный ВИД с супрессией системы интерферонов, недостаточностью фагоцитоза, активности естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов CD8+, острые состояния, если есть угроза септических осложнений (в качестве естественного стимулятора фагоцитарного звена), затянувшиеся и хронические инфекционно-воспалительные заболевания при бактериально-вирусной этиологии, активная репликация герпетической или другой вирусной инфекции (гепатит В, С и др.), респираторные инфекции, вызванные внутриклеточными микроорганизмами (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и др.) используют препараты интерферонов, такие как Реаферон, Альтевир, Реальдирон, Роферон-А, ПегИнтрон, Интрон А, Виферон. Рекомбинантные аналоги интерлейкинов, в частности интерлейкина-2 (Ронколейкин), используются при острых и хронических процессах: затяжное течение болезни, микс-инфекции, хронические вирусные инфекции, реактивация латентной вирусной инфекции, сохранение клинических маркеров ВИД (смена возбудителя, рефрактерность к антибиотикотерапии и т.д.). Иммунокоррекция при недостаточности Т-клеточного звена иммунитета проводится, как правило, с применением препаратов-тимомиметиков (Тактивин, Тималин, Тимоген, Имунофан, Иммуномакс). Показаниями к их назначению являются: устойчивая лимфопения, уменьшение процентного содержания и/или числа общих Т-лимфоцитов CD3+, Т-хелперов CD4+, наличие вирусной и/или грибковой инфекции (что косвенно может свидетельствовать о дисфункции Т-звена иммунитета), повышение содержания Т-нулевых, двойных CD4+, CD8+ лимфоцитов. Иммунокоррекция при недостаточности фагоцитарной системы и гуморальной недостаточности (недостаточности антителообразования) проводится препаратами стимуляции фагоцитоза (Полиоксидоний, Миелопид, Ликопид, Метилурацил, Галавит, Деринат, Гепон, Нейпоген, Беталейкин и др.), бактериальными иммунокорректорами (Рибомунил, Бронхо-мунал, Имудон, ИРС-

19, СолкоТриховак, СолкоУровак и др.). Показаниями к применению индукторов интерферона (Амиксин, Циклоферон, Неовир, Ридостин, Кагоцел) являются недостаточность продукции интерферонов на фоне сохраненной резервной способности системы ИФН (по данным лабораторных исследований), смешанная бактериально-вирусная природа инфекционно-воспалительных заболеваний при острых, но не тяжелых состояниях, затянувшиеся и хронические инфекционно-воспалительные заболевания при бактериально-вирусной инфекции, обнаружении репликации герпетической или другой вирусной инфекции (в комплексной терапии), инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные внутриклеточными микроорганизмами, такими как *Chlamydia*, *Mycoplasma* др., не тяжелого течения, острые вирусные заболевания. Длительность курсового применения иммунокорректоров устанавливается индивидуально и составляет от нескольких недель до нескольких месяцев. Больные, как правило, нуждаются в повторных курсах иммунотерапии. Продолжительность иммунореабилитации составляет 1 год и более. (Дидковский Н.А., Малашенкова И.К., 2006г.).

При выявлении латентной вирусной инфекции (репликативная фаза), выраженного дисбиоза слизистых ротоглотки, кишечника, мочеполового тракта с наличием патогенной или чрезмерным содержанием условно-патогенной микрофлоры необходимо проведение соответствующего лечения (Малашенкова И.К. с соавт., 2004).

Существуют различные взгляды на хирургическое лечение хронического остеомиелита в зависимости от формы заболевания. Если речь идет о хроническом посттравматическом остеомиелите, то большинство авторов придерживаются оперативной тактики (Гринев М.В., 1977; Кузнецов Н.А., 2009; Спигель Д.А., 2005; Walter G., 2012; Cierny G., 2010; Куликов А.Н., 2005; Никитин Г.Д., Агафонов И.А., 1982; Никитин Г.Д., 1983). Операция складывается из двух последовательных этапов: санации очага деструкции и заполнения образовавшейся полости различными имплантатами (Гринев М.В., 1977; Попкиров С., 1977; Никитин Г.Д., 2000; Шаповалов В.М., 2000).

Для пластики костной полости на протяжении многих лет разные хирурги пытались использовать различные материалы. Это свидетельствует о том, что "идеального" имплантата не существует. Впервые остеопластику в 1892 году предложил Bier, в дальнейшем в качестве имплантатов использовались: костный гетеротрансплантат от плодов крупного рогатого скота (Лисицин К.М., 1961; Popkiron S., 1960), гетерогенный хрящ (Федотенков А.Г., 1953; Зверев А.Ф. и Казаков Г.М., 1959), гипс (Елизаровский С.И., 1960; Peltier A. et al., 1957; Tarsoly J., 1963), кровяной сгусток по методу Шеде (Панченко А.Д., 1935; Локшина Е.Г., 1956; Акжигитов Г.Н., 1986), измельченная скелетная мышца (Праведников С.Н.), брюшина крупного рогатого скота (Красота А.М., 1965), йодоформ, губка, салициловая кислота, медная амальгама, стекло, свинец, желатин, вазелин, стеклянная вата, древесный уголь, парафин, мазь Вишневского. Другие авторы старались улучшить эффективность пломб антибиотиками: кровяной сгусток с пенициллином предложил Vikfalvi в 1963 году и Winter и Papp в 1964 году. З.П. Лубергина в 1964 году предложила заполнять костную полость пломбой, состоящей из яичного желтка и кровяного сгустка с пенициллином. В большинстве вышеописанных случаях хорошие результаты не превышали 77,2% и в настоящий момент они имеют лишь историческое значение из-за патогенетической необоснованности их применения (Гринев М.В., 1977; Тихилов Р.М., 2009).

Впервые мышечную пластику костной полости на питающей ножке выполнил M. Schulten в 1897 году, в России первым был Н.Н. Петров в 1916 году. В дальнейшем было предложено множество способов миопластики, свободной и несвободной, как местными тканями, так и лоскутами с противоположной конечности или других областей тела пациента (Тихилов Р.М., 2009; Арьев Т.Я., 1955; Гринев М.В., 1977; Марков Б.И., 1987; Mathes S.J., 1982; Matton G., 1982; Хайрулова М.Б., 2012; Акжигитов Г.Н., 1986). Однако миопластика имеет ограниченные показания к применению у детей. Это связано с недостатком мягких тканей оперируемого сегмента у маленьких детей, травматичностью операции, особенно при двухэтапных пластиках. Считается, что мышечный

трансплантат на питающей ножке резорбирует некротический детрит, выступая в роли дренажа, однако у детей при первично-хроническом остеомиелите не наблюдается гнойного расплавления тканей, очаг зачастую ограничен зоной склероза и не нуждается в активном дренировании. В отдаленные сроки происходит замещение мышечной ткани не костной, а соединительной тканью, формируется так называемый "фиброзно-пластический барьер остеогенеза" (Urist M., 1963; Marray Y., 1957; Hurey Y.A. et al., 1959), который снижает репаративные способности кости. Надкостнично-костно-мышечная пластика является еще более сложным способом заполнения остаточной полости.

Для восстановления утраченной костной ткани используют костную или хрящевую пластику, которая может быть аутогенной или аллогенной.

Многие хирурги боятся использовать свободную костную пластику при замещении дефектов у пациентов с хроническим остеомиелитом, в связи с возможностью инфицирования трансплантатов и превращения их в секвестры (Левченко С.Ф., 2008). В связи с чем, в середине 80-х годов прошлого века был предложен метод отсроченной костной пластики. Пациенту выполняют радикальную секвестрнекрэктомию, полость обильно промывают растворами антисептиков и проводят тампонаду ее по методу Микулича. Через 10-14 дней дно и стенки полости покрываются грануляциями, тогда выполняют второй этап: заполняют полость спонгиозными ауотрансплантатами или хрящевыми аллотрансплантатами, рану ушивают наглухо (Махсон Н.Е., Уразгильдеев З.И., 1984).

Подобную же технику использовал L.J. Parineau с той лишь разницей, что после радикальной санации очага хронического остеомиелита у детей и до пластики его губчатым трансплантатом из крыла подвздошной кости проходило 6 недель, а послеоперационная рана в дальнейшем велась открыто. Наступало вторичное заживление или через 5 недель приходилось прибегать к кожной пластике (расщепленным кожным лоскутом, ротационным кожным лоскутом или свободным кожным лоскутом) (Спигель Д.А. и Пенни Д.Н., 2005). Было описано



области непосредственно за очагом. Затем, после проведения радикальной некрсеквестрэктомии, остаточную полость заполняют костной "стружкой", с последующим тщательным ушиванием без дренирования (Гаврилов А.Н., 2005).

В Ереванском НЦТО для заполнения остаточных полостей после радикальных секвестрнекрэктомий по поводу хронического остеомиелита используют аутогенные губчатые и деминерализованные кортикальные аллотрансплантаты в виде стержней. Конечность фиксируют гипсовой повязкой или в аппарате внешней фиксации (Амроян Г.П., 2010).

Преимущественно при поражении позвоночника используется аллопластика для создания спондилодеза между пораженными и близлежащими сохранными позвонками. (Kim W.H., 2011). Однако использование алло- и ксенотрансплантатов у детей при хроническом остеомиелите не нашло широкого применения. Возможно, одной из причин является обилие синтетических материалов, обладающих всеми необходимыми свойствами для полноценного замещения дефекта костной ткани и купирования воспалительного процесса, при отсутствии иммунологической несовместимости и нагноения.

На сегодняшний день существуют синтетические материалы на основе гидроксиапатита в блоках или гранулах (ПроОстеон) и гранулы на основе кальция: трикальцийфосфат (ТСР), например, Коллаграфт, Витосс, и сульфат кальция, например, Остеосет.

В.К. Гостищев описывает использование препарата МК-9, состоящего из "смеси мономеров этилцианакрилата и этоксиэтилцианакрилата и препаратов направленного действия (соли кальция, стимулятор регенерации оротовую кислоту, антисептик диоксидин) в микрокапсулах. Эти части смешивают перед использованием, образовавшейся сметанообразной массой тут же заполняют костную полость. Масса отвердевает в течение нескольких минут". Из преимуществ автор выделяет гемостатический эффект, оказываемый на стенки раны, уменьшение опасности вторичного инфицирования и ликвидацию остаточной костной полости. К недостаткам относится невозможность восстановления костной структуры, медленная резорбция, значительно отстающая

от естественной эндостальной регенерации, которая встречает препятствие со стороны пломбы, тем самым вызывая болевой синдром. В связи с этим применение пломбы из МК-9 не показано у детей и лиц молодого возраста. Так же В.К. Гостищевым описаны остеопластические препараты на основе коллагена - Коллаост и Колласкор. В их состав входят коллаген, линкомицин, фурацилин, борная кислота, костная мука и яичная скорлупа. Препараты выпускаются в виде пористой губки, кубиками которой заполняют дефект любой формы и размера. Резорбция биополимерных композиций происходит в период 2-4 недели. (Гостищев В.К., 2007).

Травматологи из Пекина с успехом применяют двухэтапное лечение ХОМ с использованием костного цемента с антибиотиками. На первом этапе после классической фистулсеквестрнекрэктомии, санации очага и ревизии костномозгового канала в образовавшийся дефект укладывают цепочку бус из костного цемента с антибиотиком и налаживают систему приточно-отточного дренирования раны. При этом цемент состоит из фосфата кальция, гидроксиапатита или полиметилметакрилата (ПММА), а антибиотиком является гентамицин, канамицин, тобрамицин, рифампицин или моксифлоксацин. Через 4-6 недель при отрицательных результатах посева отделяемого дренажа и отсутствии признаков воспаления, как локальных, так и системных, выполняют второй этап операции. После удаления цепочки бус, ревизии полости и при необходимости костномозгового канала выполняется плотное заполнение остаточной полости биодеградируемым имплантатом на основе сульфата кальция с ванкомицином - Stimulan Kit. Рана ушивается наглухо. Согласно представленным результатам, имплантат полностью резорбировался через 3 месяца, костная структура дефекта восстанавливалась полностью, рецидивов не наблюдалось. (Lei D. et al., 2012)

С.А. Линник с соавт. использует для заполнения полостей после секвестрнекрэктомиий аутотрансплантат из подвздошной кости в виде "щебня". При полостях более 30 мл используется комбинация с мышечной аутопластикой

или препаратом Osteoset T, состоящий из кристаллического сульфата кальция, тобрамицина и стеариновой кислоты (Линник С.А. с соавт., 2012).

В отечественной практике с успехом применяются биодеградируемые имплантаты на основе гидроксиапатита и коллагена (Колапол, Гапкол, "КоллапАн") для заполнения различных остаточных полостей. (Абоянц Р.К. с соавт., 1999; Белозеров М.Н., 1998; Берченко Г.Н., 2001; Григорьян А.С. с соавт., 1997). Возможность введения антибактериальных и антисептических препаратов в состав "КоллапАна" позволила расширить показания для применения его при заполнениях полостей после санации очагов хронического остеомиелита (Кузнецов Н.А., 2009; Бушуев О.М., 1999; Белецкий Б.И. с соавт., 1997; Берченко Г.Н. с соавт., 1996, 1999; Кесян Г.А. с соавт., 2004;. Макунин В.И, 1997, 1998; Мусалатов Х.А. с соавт., 2005; Невров А.Н., 2002; Снетков А.И. с соавт., 2004, 2012, 2013, 2014; Уразгильдеев З.И. с соавт., 1998). Остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства имплантата во многих случаях позволяют добиваться полного заполнения костной тканью постнекрэктомической полости без использования комбинированной пластики.

Всё вышеизложенное говорит о том, что хронический остеомиелит является комплексной многопрофильной проблемой, требующей системного подхода к каждому пациенту. Отсутствие единого метода лечения подразумевает поиски новых более эффективных способов борьбы с заболеванием и профилактики его рецидивов.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Характеристика клинического материала

Работа основана на анализе 122 клинических наблюдениях пациентов с различными формами хронического остеомиелита, находившихся на обследовании и лечении в отделении детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (руководитель д.м.н., профессор А.И. Снетков) в период с 2002 по 2016 годы и многопрофильного медицинского холдинга "СМ-Клиника".

Возраст больных варьировал от 1 года 10 месяцев до 18 лет, средний возраст составил 10 лет и 7 месяцев.

Из них мальчиков было 66, девочек – 56. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице № 1.

Таблица № 1

Распределение пациентов с хроническим остеомиелитом  
по полу и возрасту

Пол пациентов	Возраст пациентов					Всего
	0-5 лет	6-8 лет	9-11 лет	12-14 лет	15 и старше	
Женский	9	6	16	15	10	56
Мужской	4	13	13	14	22	66
Всего	13	19	29	29	32	122

По характеру патологического процесса пациенты распределялись следующим образом:

1. Первично-хронический остеомиелит – 117:

а. Монооссальное поражение – 77, из них

- абсцесс Броди – 1;
- склерозирующий остеомиелит Гарре – 2;
- гиперостоз ключицы – 3;
- спондилит 1 позвонка – 1;

- первично-хронический остеомиелит других костей – 70;
- б. Полиоссальное поражение - 40, из них
- спондилит нескольких позвонков – 5;
  - сочетание спондилита одного или нескольких позвонков с поражением других костей скелета – 5;
  - поражение нескольких костей скелета, исключая позвонки – 30;
2. Посттравматический хронический остеомиелит – 3;
3. Ятрогенный ("спицевой") хронический остеомиелит – 2.

При монооссальных формах первично-хронического остеомиелита поражались различные кости (Рис.1): бедренная – 24, большеберцовая – 24, плечевая – 6, единичное поражение фаланги пальца кисти – 4, подвздошная – 4, малоберцовая – 2, гиперостоз ключицы – 3, плюсневая – 3, вертлужная впадина – 2, лучевая, пяточная, локтевая кости, сакроилеит и спондилит по 1 случаю.

При абсцессе Броди была поражена большеберцовая кость, при склерозирующем остеомиелите Гарре – бедренные кости.

При многоочаговом поражении встречались следующие сочетания:

А) симметричные поражения костей:

- ключицы – 1;
- эпифизы бедренных костей – 1;
- эпифизы большеберцовых костей – 1;

Б) симметричное поражение костей в сочетании с другими очагами:

- большеберцовые, левая пяточная и правая лучевая кости – 1;
- крестцово-подвздошные сочленения с правой пяточной костью – 1;
- бедренные, большеберцовые кости и левый надколенник – 1;
- малоберцовые кости и правая большеберцовая – 1;
- подвздошные кости и крестцово-подвздошное сочленение справа – 1;
- лучевые кости и левая локтевая – 1;

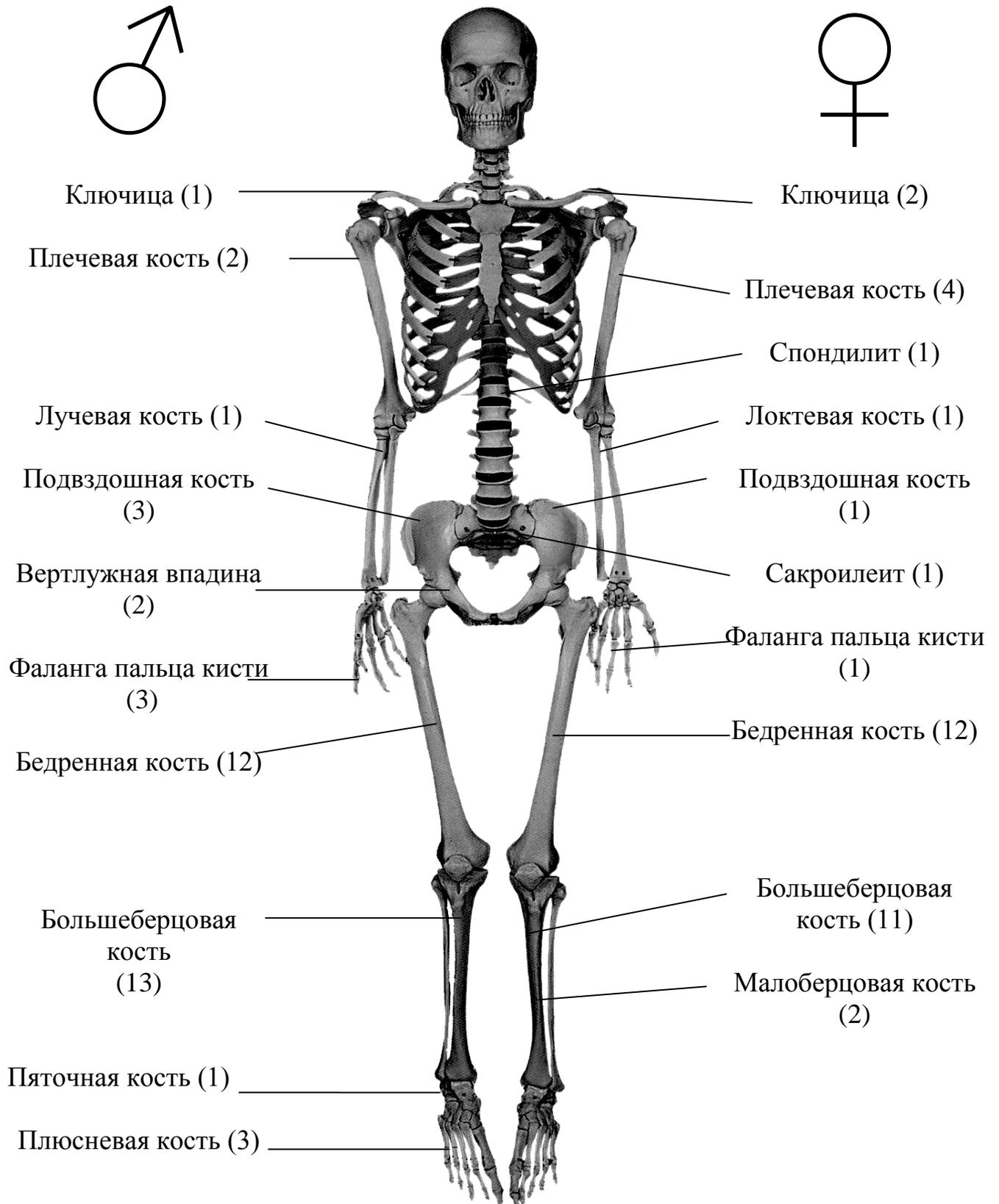


Рис. 1. Распределение пациентов по локализации поражения при монооссальной форме хронического остеомиелита.

- бедренные, большеберцовые, лучевые, локтевые, пяточные кости, надколенники, основные фаланги 1,2 пальцев и 2 пястная кость правой кисти, таранная и 2 плюсневая кости правой стопы – 1.

Всего у 10 пациентов выявлено 18 симметричных локализаций очагов.

В) одностороннее поражение нескольких костей:

- правые пяточная и таранная кости – 1;
- головка правой бедренной кости и правая большеберцовая кость – 1;
- правые большеберцовая, малоберцовая, таранная, пяточная кости и средняя фаланга 3 пальца правой кисти – 1;
- правые лучевая и локтевая кости – 1;
- правая вертлужная впадина и головка правого бедра – 1;
- правые большеберцовая и локтевая кости – 1;
- левые большеберцовая, малоберцовая и таранная кости – 1;
- проксимальная и средняя фаланги 4 пальца левой кисти – 1;
- лучевая, ладьевидная и полулунная кости левой кисти – 1;
- первое ребро и грудинно-ключичное сочленение слева – 1;
- левая ключица, левые бедренная, большеберцовая, малоберцовая и таранная кости – 1;
- левые бедренная, большеберцовая, пяточная кости и крестцово-подвздошное сочленение слева – 1;

Г) контрлатеральное расположение очагов:

- правая плечевая кость и левая большеберцовая – 1;
- 3 плюсневая кость правой стопы и левая пяточная кость – 1;
- правая большеберцовая кость и левая ключица – 1;
- кости правой голени и левая подвздошная кость – 1;
- эпифиз левой бедренной кости и шейка правой бедренной кости – 1;
- эпифиз правой бедренной кости и шейка левой бедренной кости – 1.

Д) дважды имело место поражение нескольких костей стопы: в одном случае это были все клиновидные кости левой стопы, в другом – 2,3,4 плюсневые кости и промежуточная клиновидная кость правой стопы.

Е) неспецифический спондилит нескольких позвонков без поражения других костей скелета имел место в 5 случаях;

Ж) 5 случаев сочетанного поражения позвонков и других костей скелета:

- L2 и левая пяточная кость;
- S1 и правая вертлужная впадина;
- Крестец и седалищные, лобковые кости, вертлужные впадины;
- Th6, левая ключица, левая малоберцовая кость и левая лучевая кость;
- Th6 - Th9, Th12, грудина, левое крестцово-подвздошное сочленение, нижняя челюсть, таранная кость и большой вертел справа.

Таким образом, чаще встречались дети с двумя очагами хронического остеомиелита – 20 человек, три очага выявлено у 8 детей, четыре очага – у 5 детей, 5 очагов – у 4 пациентов, 7, 10, 17 очагов – по 1 ребёнку (табл.2). Всего у 40 детей выявлено 134 патологических очага.

Таблица № 2

Распределение по полу пациентов с двумя и более очагами хронического остеомиелита

Пол пациента	Количество очагов							Всего
	2	3	4	5	7	10	17	
Девочки	9	3	2	2	1	1	1	19
Мальчики	11	5	3	2	0	0	0	21
Всего	20	8	5	4	1	1	1	40

При посттравматическом хроническом остеомиелите были поражены бедренная, локтевая и крючковидная кости.

При ятрогенном ("спицевом") хроническом остеомиелите – бедренная и большеберцовая кости.

По давности возникновения заболевания пациенты распределялись следующим образом (табл.3.): от 1 до 3 месяцев – 16 человек, от 4 до 6 месяцев –

20, от 7 до 9 месяцев – 11, 10-12 месяцев – 6, 1-2 года – 43, 3-4 года – 18, 5-6 лет – 5 и более 6 лет – 3.

Таблица № 3

Распределение пациентов с хроническим остеомиелитом  
по давности заболевания

1-3 мес	4-6 мес	7-9 мес	10-12 мес	1-2 года	3-4 года	5-6 лет	Более 6 лет	Всего
16	20	11	6	43	18	5	3	122

Начало заболевания 34 пациента связывали с травмой, причем у 3 из них хронический остеомиелит был действительно посттравматическим: у одного мальчика было удаление инородного тела (игла) области лучезапястного сустава, длительное наблюдение у хирурга по поводу инфицированной раны, в дальнейшем развился остеомиелит крючковидной кости; у другого – посттравматический абсцесс верхней трети предплечья с исходом в хронический остеомиелит локтевой кости; у третьего – оперативное лечение перелома бедренной кости осложнилось хроническим остеомиелитом. У одного пациента очаг хронического остеомиелита сформировался в месте проведения спицы скелетного вытяжения по поводу травматического вывиха бедра, еще у одного хронический остеомиелит развился в местах проведения спиц аппарата Илизарова, наложенного для фиксации коррекции стопы по поводу врожденной косолапости. 12 пациентов связывали начало заболевания с перенесенными инфекционными заболеваниями. Остальные пациенты затруднялись назвать предполагаемую причину заболевания, родители указывали на полное благополучие здоровья ребенка.

Анализируя возраст начала заболевания, мы выяснили, что первый пик заболеваемости приходится на 7 лет (14 пациентов), в возрасте 8 и 9 лет отмечался некоторый спад заболеваемости (5 и 8 случаев соответственно), а затем опять подъем заболеваемости с пиком в 10 лет (15 детей) (Рис.2).

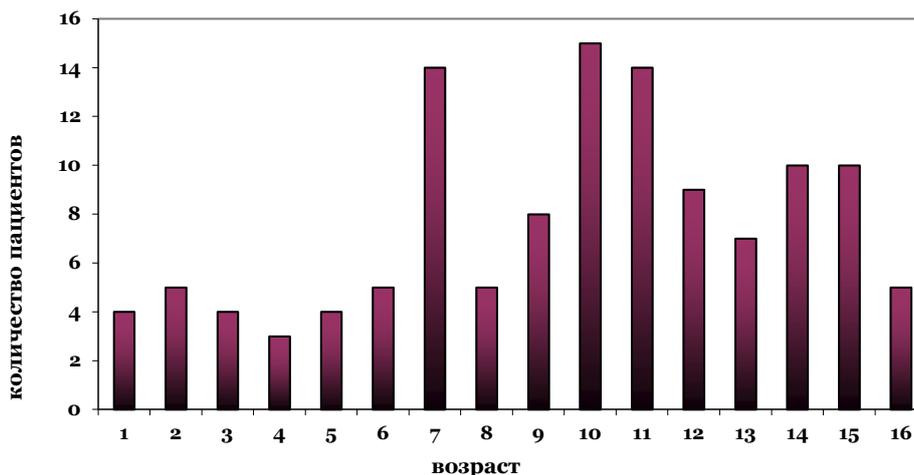


Рис. 14. Возраст пациентов на момент начала заболевания

Мы полагаем, это связано с возникновением вторичного иммунодефицитного состояния на фоне стресса: изменение режима дня, повышение психо-эмоциональной нагрузки (в 7 лет ребенок идет в школу, в 10 лет – переходит в старшие классы), изменение режима и качества питания (также связанные со школой) и ревакцинацией детей. Однако это не объясняет резкого падения числа заболевших в 8 лет.

До обращения в отделение детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова 55 пациентам по месту жительства было выполнено одно или несколько оперативных вмешательств по поводу хронического остеомиелита. Еще 7 пациентам оперативное вмешательство без имплантации «КоллапАна» было выполнено в условиях отделения детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова: два ребёнка оперированы по поводу остеоидной остеомы (диагноз изменен после гистологического исследования операционного материала), одному ребёнку дважды выполнялась краевая резекция патологического очага с остеоперфорациями в 90-х годах до начала использования имплантата "КоллапАн", трём детям выполнена пункционная биопсия с целью верификации диагноза, одному – трепан-биопсия и первый этап оперативного лечения: фиксация грудного отдела позвоночника с открытой биопсией (табл.4).

Количество пациентов, подвергшихся оперативным вмешательствам на предыдущих этапах лечения

Место оперативного лечения	Количество оперативных вмешательств				Всего
	1 операция	2 операции	3 операции	4 операции	
Место жительства	30	16	6	3	55
11 отделение ЦИТО	5	2	0	0	7
Всего	35	18	6	3	62

Всего у 122 пациентов в условиях отделения детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова было выполнено 103 оперативных вмешательства с имплантацией "КоллапАна" в виде гранул или геля. Из них пункционное введение "КоллапАн"- геля было выполнено 21 раз 18 пациентам. Двоим пациентам дважды выполнялись пункции с введением "КоллапАн"- геля в один и тот же очаг в связи с замедленной репарацией после первой пункции, одному – пункционное введение "КоллапАн"- геля выполнялось в обе ключицы в одну операционную сессию. 4 пациентам операции с имплантацией гранул "КоллапАна" были выполнены на двух разных сегментах в одну операционную сессию или с интервалом менее года, причем у одного из них через 8 месяцев выявлен рецидив заболевания, что потребовало повторной операции. Еще трое пациентов были оперированы повторно в связи с рецидивом в сроки от 10 до 22 месяцев. И одному пациенту сначала выполнено пункционное введение "КоллапАн"- геля в очаг, расположенный в эпифизе и метафизе большеберцовой кости, однако в дальнейшем, в связи с открытием свища в этой области, была выполнена открытая операция с санацией патологического очага и имплантацией "КоллапАна" в гранулах. В 7 случаях при спондилитах применялась комбинация аутокости с гранулами "КоллапАна": у 5 пациентов в качестве аутооттрансплантата использовалось ребро, у 2 – подвздошная кость.

Опираясь на вышесказанное, нами не было выявлено гендерной предрасположенности к заболеванию первично-хроническим остеомиелитом. Средний возраст пациентов составил 10 лет и 7 месяцев, пики начала заболевания приходились на 7 и 10 лет. При монооссальной форме чаще других костей скелета поражались бедренная и большеберцовая кости (по 24 случая). При многоочаговой форме среди 40 пациентов не было случаев одинакового сочетания пораженных костей скелета.

## 2.2. Методы обследования

Ко всем пациентам применялась общепринятая схема клинического обследования, включающая сбор жалоб, анамнеза, общий осмотр педиатра с оценкой состояния органов и систем организма, ЭКГ. Пациентам с поражением позвоночника проводилось динамическое неврологическое наблюдение в до- и послеоперационном периоде. Проводились клинико-лабораторные исследования крови, мочи, исследование крови на сифилис, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию.

При оценке местного статуса обращалось внимание на гиперемию, гипертермию, отек, боли при пальпации, движении, деформацию пораженного сегмента, анталгическую позу (рис.3).



Рис. 3. Пациентка Л., 11 лет, И/Б 3731. Спондилит Th11. Внешний вид: анталгическая поза.

Следует отметить, что у большинства пациентов вышеуказанных симптомов отмечено не было, и самыми распространенными были жалобы на постоянные или периодические, после физической нагрузки, тянущие, ноющие боли в пораженном сегменте, не связанные со временем суток.

Всем пациентом выполнялась рентгенография пораженного сегмента. Использовались аппараты PRACTIX 400 (Philips), "RENEX", duo DIAGNOST (Phillips), экспозиция зависела от локализации очага и возраста пациента (рис.4).



Рис. 4. Рентгенограмма пациента Ш., 15 лет, И/Б 4673. Первично-хронический остеомиелит дистального метафиза правой большеберцовой кости.

При необходимости выполнялись компьютерная томография и магнитно-резонансная томография.

Встречались случаи, когда на рентгенограммах патологический очаг не удавалось визуализировать, а на КТ-граммах отчетливо определялись граница и форма очага, а также его отношение к смежному суставу или зоне роста (рис.5).



Рис. 5. Пациент С., 11 лет, И/Б 496. Рентгенограмма и КТ. Первично-хронический остеомиелит проксимального метафиза правой большеберцовой кости.

Компьютерная томография выполнялась на томографе Toshiba Xreed (Япония) и Light Speed GENERAL ELECTRIC MEDICAL SYSTEMS (США) толщина среза 5/5 мм и 2/2 мм с последующей мультипланарной реконструкцией изображения (рис.6).

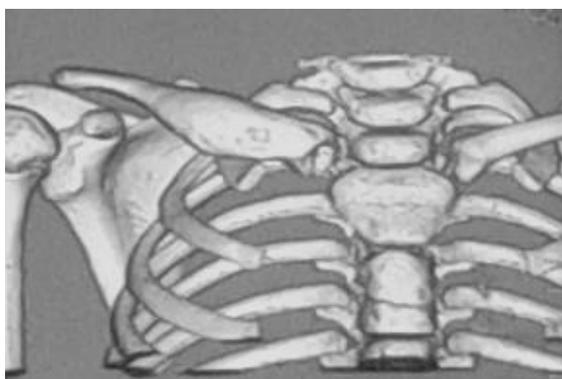


Рис. 6. Пациент О., 6 лет. И/Б 3316. Гиперостоз стернального конца правой ключицы. Мультипланарная реконструкция.

Всем пациентам с поражением позвоночника выполнялось МРТ-исследование на аппарате «Gyrosan Intev», Philips. Исследование проводилось в стандартных последовательностях с минимальной толщиной среза 2-5 мм. МРТ-исследование позволяет оценить состояние мягкотканых структур позвоночника:

спинного мозга, резервных пространств (субарахноидального, эпидурального), а также состояние межпозвонковых дисков (рис.7).



Рис. 7. Пациент Г., 15 лет, И/Б 4541. МР-картина воспалительного процесса в теле III поясничного позвонка.

### **Микробиологический метод обследования**

Микробиологический метод обследования является обязательным при хроническом остеомиелите для выявления микрофлоры очага и последующего подбора адекватной антибиотикотерапии. Однако при первично-хроническом остеомиелите у пациентов отсутствуют свищи и нет гнойного отделяемого, поэтому посев возможно взять только интраоперационно непосредственно из очага. Определение микрофлоры очага и чувствительности её к основным группам антибиотиков проводили в лаборатории микробиологии ФГБУ ЦИТО им Н.Н. Приорова (заведующая доктор мед. наук Т.Я. Пхакадзе) (рис.8).



Рис. 8. Пациент Г., 15 лет, И\Б 4541. Посев на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

### **Морфологический метод обследования**

Так как клинико-рентгенологическая картина первично-хронического остеомиелита неоднозначна и весьма скупа, для достоверной верификации диагноза и исключения злокачественного процесса весь удаленный интраоперационный и биопсийный материал направлялся на морфологическое исследование в патологоанатомическое отделение ФГБУ ЦИТО им.Н.Н. Приорова (заведующий доктор мед. наук, профессор Г.Н. Берченко), где готовились цитологические препараты и гистологические срезы. На готовых препаратах в межтрабекулярных пространствах выявлялась рыхлая соединительная ткань, содержащая клетки слабо или умеренно выраженной воспалительной реакции, в основном лимфоциты, а также плазматические клетки, макрофаги, маленькие фокусы полиморфноядерных лейкоцитов; в краях поражения и субпериостально – остеогенез реактивного характера, в котором не обнаруживались микроорганизмы, фокусы гранулематозного воспаления, секвестры (рис.9). Анализируя полученные данные, подтверждался окончательный диагноз.

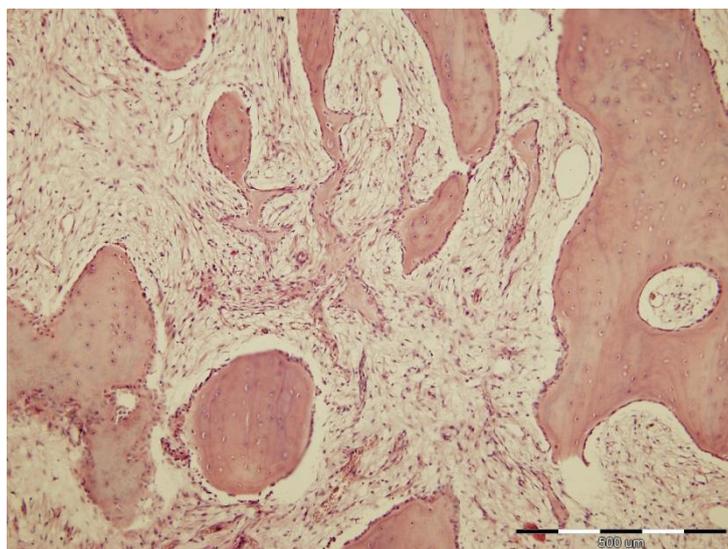


Рис. 9. Морфологическая картина воспалительного процесса кости.

### **Лабораторная диагностика для выявления сопутствующей бактериально-вирусной инфекции у детей с хроническим остеомиелитом**

Лабораторная диагностика для выявления сопутствующей бактериально-вирусной инфекции выполнена на базе лаборатории многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника» (заведующая лабораторией М.А. Омариева).

1. Определение специфических антител IgG M, к вирусам группы герпеса (1,2,3,6 типов), вирусу Эпштейна-Барр (ядерные, капсульные, ранние антигены), цитомегаловирусу выполнялось методом прямой хемилюминисценции на автоматическом анализаторе Liaison фирмы DiaSorin (Германия, Италия) с использованием реагентных кассет Liaison фирмы DiaSorin (Германия, Италия) (рис.10).

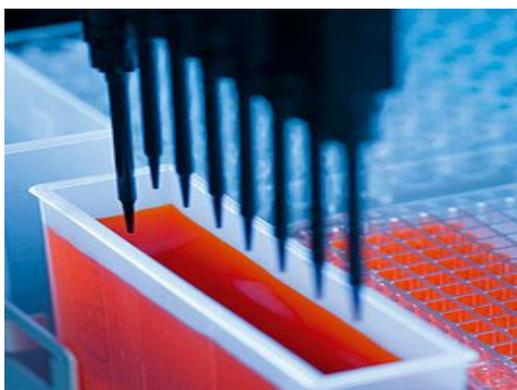


Рис. 10. Проведение хемилюминисценции с целью определения антител к вирусам группы герпеса.

2. Определение специфических антител IgG M, к внутриклеточным бактериям *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothila pneumoniae* выполнялось методом иммуноферментного анализа при помощи ручных тест-систем ИФА-Мико-гоминис-IgG, ИФА-Мико-гоминис-IgM, ИФА-Мико-пневмо-IgG, ИФА-Мико-пневмо-IgM, ИФА-Хламидия-IgG, ИФА-Хламидия-IgM фирмы ЭКОлаб (Россия) на оборудовании фирмы ТЕСАН (Австрия) (рис.11).



Рис. 11. Проведение иммуноферментного анализа с целью выявления внутриклеточной инфекции.

### **Иммунологическое обследование детей с хроническим остеомиелитом**

В настоящее время при оценке иммунитета определяют состояние 3 основных звеньев: клеточного, фагоцитарного и гуморального. В проведенных ранее исследованиях клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета у пациентов с хроническим остеомиелитом показано, что достоверных отличий содержания в крови основных популяций лимфоцитов у пациентов с хроническим остеомиелитом по сравнению со здоровыми донорами крови не выявлено, изменения в фагоцитарном звене также незначительны и недостоверны (Н.В. Жигаленкова, 2000). В связи с этим, указанные выше иммунные обследования не проводились, а основное исследование иммунитета осуществлялось по определению состояния гуморального звена: уровню основных классов иммуноглобулинов А, М, G и оценке аутоиммунитета.

Лабораторная диагностика иммунного статуса проводилась на базе лаборатории многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника» (заведующая лабораторией Омариёва М.А.):

1. Определение общего содержания иммуноглобулинов классов А, М, G (Ig G, А, М) в сыворотке крови выполнялось турбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе ARCHИТЕСТ 8000 (Abbott, США) при помощи тест-систем фирмы Abbott (США);

2. Определение общего содержания иммуноглобулинов класса Е (Ig Е) в сыворотке крови выполнялось иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе Phadia 250 фирмы Phadia АВ (Швеция) с использованием тест-систем фирмы Phadia АВ (Швеция) (рис.12);

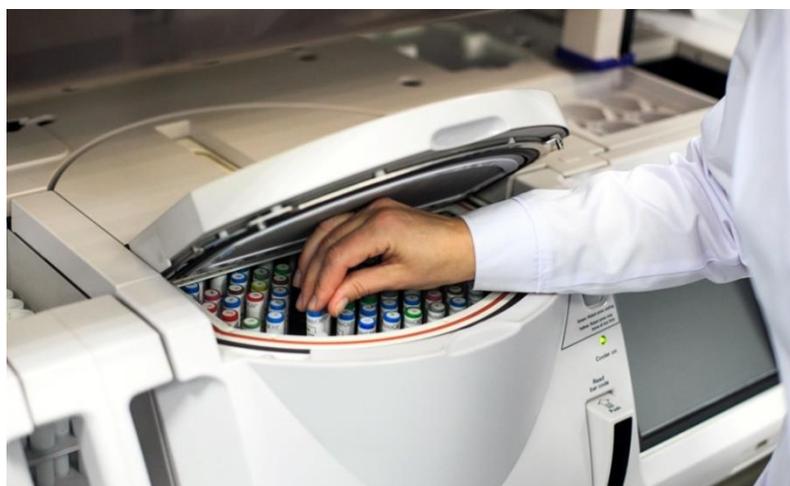


Рис. 12. Проведение иммунохемилюминисценции для определения иммуноглобулинов класса Е.

3. Определение аутоантител (ААТ) к органам и системам выполнялось методом иммуноферментного анализа при помощи ручных тест-наборов ЭЛИ-Висцеро-Тест ("Иммункулус", Москва) на оборудовании фирмы Anthos (Австрия) (рис.13)

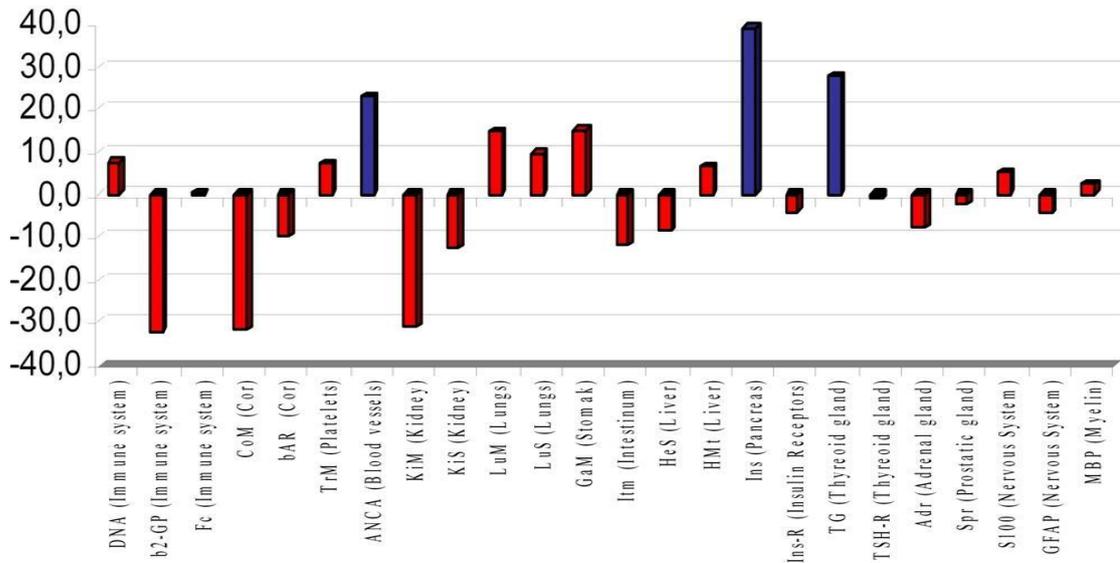


Рис. 13. Определение ААТ к органам и системам.

### Лабораторная диагностика паразитозов у детей с хроническим остеомиелитом

Диагностика гельминтозов выполнялась с помощью гистологического метода исследования кала, называемого гистологической копрологией (Патент РФ 2186360 кл.001ш/28 от 27.05.2002, автор Е.С. Чернышева).

Принцип метода заключается в том, что пробы кала подвергаются специальной обработке: фиксируются, обезвоживаются в спиртах, пропитываются парафином. Изготовленные парафиновые блоки режут на микротоме, полученные срезы окрашивают тканевыми красителями. Готовые микропрепараты исследуют под микроскопом. Идентификация гельминтов проводится в соответствии с рекомендациями по изучению микроморфологии паразитических червей (Ю.К. Богоявленский, 1982г.).

Данным методом возможно обнаружение мелких червей нематод (острицы, трихоцефалы, стронгилиды), сосальщики (трематоды), плоские гельминты, паразитирующие в желчных протоках и протоках поджелудочной железы, которые могут попадать в кишечник.

Гистологическая копрология позволяет при однократном исследовании кала обнаружить и идентифицировать гельминтов, что является поводом для назначения антигельминтной терапии.

### **Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи персонального компьютера в программах Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics 22. При парном сравнении средних величин использовался независимый t-критерий. Для определения статистической значимости межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Исходную сопоставимость сформированных групп по качественным показателям оценивали при помощи критерия  $\chi^2$ . Для сравнения частот применяли таблицы сопряженности с использованием точного критерия Фишера. В случае связанных выборок, применяли парный критерий Вилкоксона. Отличия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА III

## ИЗУЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Для детей с хроническим остеомиелитом характерна полиморбидность. Комплексное обследование для выявления хронической бактериально-вирусной инфекции и сопутствующей соматической патологии проведено 74 пациентам детского возраста с хроническим остеомиелитом. У 100% детей выявлена сопутствующая соматическая патология. У 36 (48,7%) детей имелись 4 и более сопутствующих заболеваний, у 14 (19%) – 3, у 16 (21,6%) – 2, у 8 (10,8%) пациентов – 1 заболевание.

### 3.1. Сопутствующие заболевания у детей с хроническим остеомиелитом

**Заболевания органов дыхания.** У 62 (83,8%) обследованных детей были выявлены хронические заболевания верхних (ЗВДП) и нижних дыхательных путей (ЗНДП). Из хронических ЗВДП наиболее часто встречались тонзиллит – 47 (63,5%) и фарингит – 21 (28,3%) пациентов. Значительно реже встречались аденоидит и отит – по 6 (8,1%), ринит – 3 (4%) и верхнечелюстной синусит – 1 (1,4%). Хронические ЗНДП встречались значительно реже, их них наиболее часто выявлен бронхит у 7 (9,5%) пациентов, атопическая бронхиальная астма и трахеобронхит выявлены у 3 (4%) и 1 (1,4%) ребенка соответственно. У 23 (31,1%) детей отмечались различные сочетания хронических заболеваний дыхательных путей. При этом хронический тонзиллит встречался во всех случаях (табл. 5), что хорошо иллюстрируется на рисунке № 14.

Распространенность хронического тонзиллита среди детского населения РФ в 2009 году составила 1,49% (И.В. Лютенко, 2013; В.А. Белов, 2013). Как видно из представленной таблицы № 5, в нашем исследовании у детей с хроническим остеомиелитом хронический тонзиллит встречается в 47 (63,5%) случаях ( $p < 0,001$ ). Поэтому, хронический тонзиллит и другие хронические заболевания дыхательных путей, могут являться значимыми этиопатогенетическими

факторами возникновения и поддержания хронического воспаления костной ткани.

Таблица № 5

Заболевания дыхательной системы у детей с хроническим остеомиелитом (n=74)

<i>Заболевание верхних дыхательных путей</i>	Абсолютное число болеющих детей	Относительное число болеющих детей %
Хронический тонзиллит (ХТ)	47	63,5
Хронический фарингит (ХФ)	21	28,3
Хронический аденоидит (ХА)	6	8,1
Хронический ринит (ХР)	3	4
<i>Заболевание нижних дыхательных путей</i>		
Хронический бронхит (ХБ)	7	9,5
Атопическая бронхиальная астма (БА)	3	4
Хронический трахеобронхит (ХТБ)	1	1,4
<i>Из них в сочетании встретились следующие заболевания дыхательных путей</i>		
ХТ + ХФ	7	9,5
ХТ + ХФ + ХБ	3	4
ХТ + ХБ	3	4
ХТ + БА	3	4
ХТ + ХР + ХА + хронический отит	1	1,4
ХТ + ХА + хронический отит	1	1,4
ХТ + ХР + хронический отит	1	1,4
ХТ + ХБ + ХА	1	1,4
ХТ + хронический отит	1	1,4

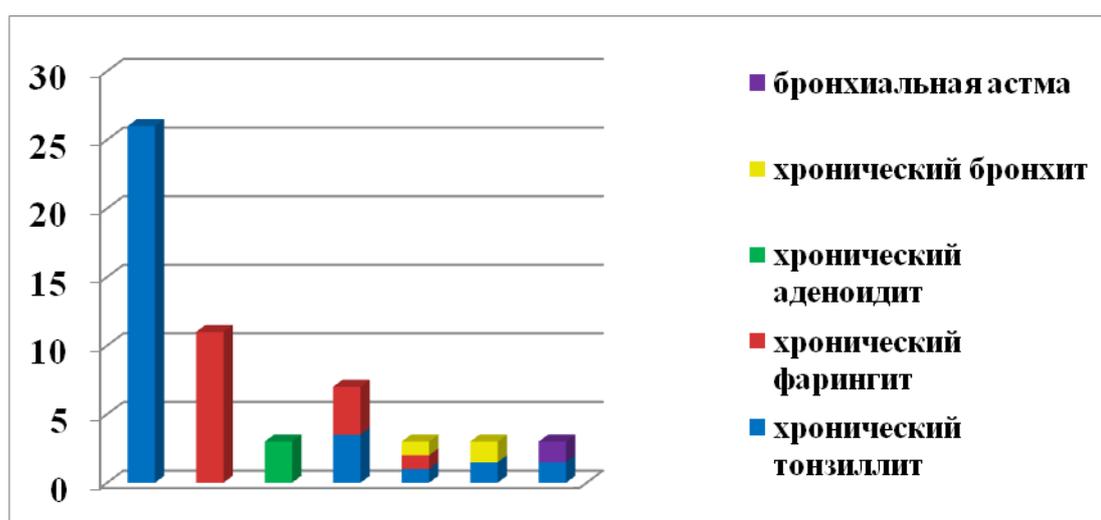


Рис. 14. Распределение детей с хроническим остеомиелитом по наличию заболеваний верхних и нижних дыхательных путей (n=62)

Таким образом, у обследованной группы детей с хроническим остеомиелитом в 83,8% случаев выявлены хронические заболевания верхних и нижних дыхательных путей, которые обусловлены хроническими бактериально-вирусными процессами, участвующими в патогенезе основного заболевания.

**Заболевания органов пищеварительной системы.** Из 74 обследованных детей у 54 (73%) имелись хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (табл. 6).

Таблица № 6

Заболевания пищеварительного тракта у детей с хроническим остеомиелитом (n=74)

<b>Заболевание пищеварительного тракта</b>	Абсолютное число болеющих детей	Относительное число болеющих детей, %
Дисфункциональные расстройства желчевыводящей системы (дискинезия желчевыводящих путей - ДЖВП)	29	39,2
Хронический панкреатит (ХП)	14	18,9
Хронический гастродуоденит (ХГД)	9	12,2
Хронический гастрит (ХГ)	7	9,5
Хронический холецистит (ХХ)	4	5,4
Хронический эзофагит (ХЭ)	3	4
Реактивный гепатит (РГ)	3	4
Хронический колит (ХК)	1	1,4
<b>Из них в сочетании встретились следующие заболевания пищеварительного тракта</b>		
ХГ + ХЭ	3	4
ХП + ДЖВП	3	4
ХП + ХХ + ДЖВП	2	2,7
ХП + ХХ + ХГД	1	1,4
ХП + РГ	2	2,7
ХП + ХК	1	1,4
ХП + ХГД	1	1,4
ДЖВП + ХГ	1	1,4
ДЖВП + ХГД	2	2,7

Из представленной таблицы №.6 следует, что по частоте встречаемости из заболеваний органов пищеварительной системы наиболее часто выявлены заболевания гепатобилиарной системы – 36 детей, что составило 48,6%. Среди них дисфункциональные расстройства желчевыводящей системы – у 29 (39,2%), хронический холецистит – у 4 (5,4%) и реактивный гепатит – у 3 (4%) больных.

Значительно реже встречались такие хронические заболевания как панкреатит – у 14 (18,9%), гастродуоденит – у 9 (12,2%) и гастрит – у 7 (9,5%) детей. В единичных случаях выявлены хронические эзофагит и колит – 3 (4%) и 1 (1,4%) наблюдение соответственно.

Сочетанное поражение органов пищеварительной системы было выявлено у 16 (21,6%) детей. Как правило, нарушение в гепатобилиарной системе встречалось как самостоятельное заболевание. Напротив наличие хронического панкреатита в 71,4% случаев сочеталось с другими заболеваниями ЖКТ (рис.15).

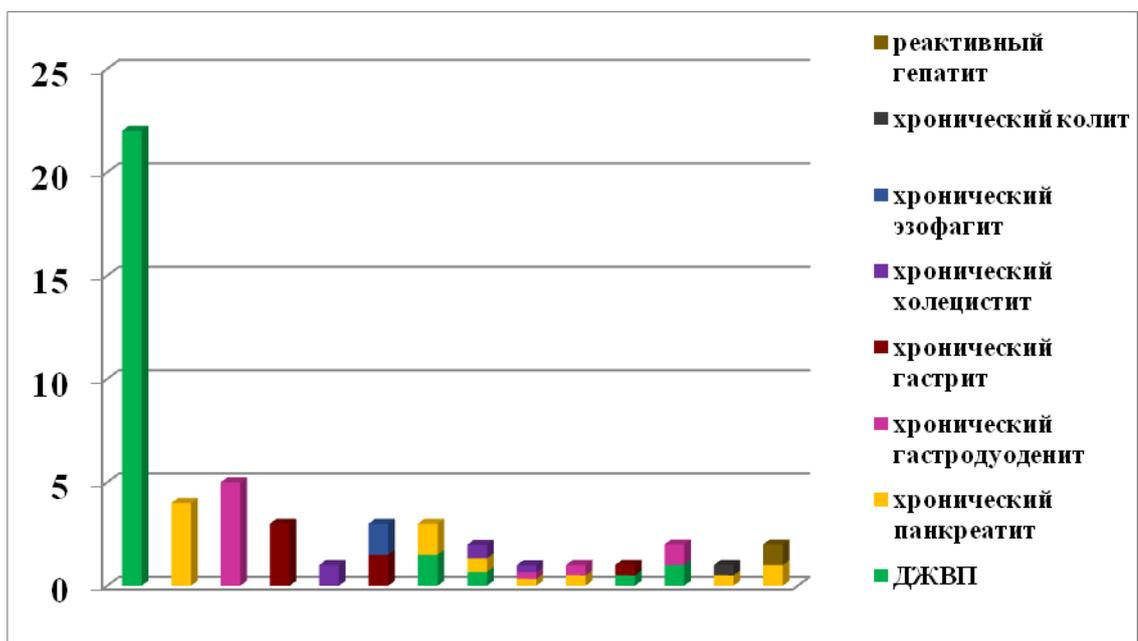


Рис. 15. Распределение детей с хроническим остеомиелитом по наличию заболеваний желудочно-кишечного тракта (n=54)

Таким образом, в обследованной группе детей с хроническим остеомиелитом в 73% случаев выявлены хронические заболевания пищеварительного тракта. При этом нарушения органов гепатобилиарного тракта, как правило, было изолированным, а наличие хронического панкреатита сочеталось с другими заболеваниями ЖКТ, т.е. свидетельствовало о комплексном и распространённом характере нарушений функций органов пищеварительной системы.

*Аллергические заболевания у детей с хроническим остеомиелитом.* У 23 (31,1%) детей диагностированы различные виды аллергопатологии: аллергическая

крапивница – 11 случаев, атопический дерматит – 9, аллергический риноконъюнктивит – 3. У 6 (26%) детей аллергические реакции выявлены на несколько групп аллергенов: лекарственные и пищевые аллергены – 3 пациента, пищевые и аллергены пыльцы деревьев и сорных трав (поллиноз) – 2, аллергены пыльцы деревьев и сорных трав (поллиноз) и аллергены шерсти и эпителия домашних животных – 1.

У 13 (56,5%) обследованных детей с различными видами аллергопатологии выявлена также аллергия по немедленному (IgE) типу к ряду продуктов питания (цитрусовые, шоколад, яйца и др.). У 6 (26%) пациентов наблюдалась аллергия по немедленному типу к ряду лекарственных препаратов (антибиотики, анестетики, витамины группы В и др.) Изолированные аллергические реакции на пыльцу деревьев и сорных трав, шерсть и эпителий домашних животных у обследованных детей не встречалось.

Пищевая аллергия может протекать по немедленному и замедленному типам с выработкой специфических антител (IgG4). Данный тип пищевой аллергии часто связан с недостаточностью пищеварительных ферментов.

Нами проведена диагностика гиперчувствительности к продуктам питания по замедленному типу. У 27 (36,5%) из 74 пациентов с хроническим остеомиелитом выявлена гиперчувствительность по замедленному типу (ГЗТ) к некоторым видам пищевых продуктов. Чаще всего ГЗТ обнаружена на мясные продукты (куриное мясо, говядина, телятина) – 11 детей; ряд молочных продуктов (молоко коровье, творог, сметана, йогурт) – 20 детей, что может свидетельствовать о лактазной недостаточности; злаковые культуры (овес, рожь, пшеница) – 5 пациентов, что может свидетельствовать о непереносимости глиаина; цитрусовые (4), шоколад (3), выявлена непереносимость рыбных продуктов, овощей, фруктов и мёда – по одному ребёнку в каждой группе. У 13 из 27 детей наблюдалась ГЗТ сразу к нескольким видам продуктов.

Как известно, гиперчувствительность к продуктам питания связана с ферментативной недостаточностью, дисбиозом кишечника, формированием иммунопатологических реакций замедленного типа. При этом возникают

хронические воспалительные процессы в стенках кишечника, повышается проницаемость слизистой оболочки, создаются благоприятные условия для транслокации имеющейся патогенной флоры кишечника, что может быть причиной патологических изменений в других органах. На этом фоне отмечается рецидивирующее течение инфекционно-воспалительных заболеваний (хр. гастриты, хр. дуодениты, хр. фарингиты, хр. тонзиллиты, отиты, нейродермиты, экзема и т.д.)

Таким образом, наличие различных вариантов аллергопатологии и пищевой аллергии немедленного или замедленного типов поддерживает хронические воспалительные процессы не только в "органах-мишенях" (кожа, ЖКТ, слизистая оболочка носоглотки, лёгкие), но и опосредованно усугубляет течение хронического воспалительного процесса в костной ткани.

Пациенты с сопутствующей аллергопатологией должны наблюдаться у аллерголога, при выявлении пищевой аллергии - у аллерголога и гастроэнтеролога.

**Заболевания нервной системы.** У 20 обследованных детей (27%) выявлены заболевания нервной системы. Наиболее часто встречались астенические расстройства – 13 (17,6%) детей, значительно реже: невроз - 3 (4%) пациента, энурез, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и задержка психического развития – по 1 (1,4%). У 1 ребенка (1,4%) астенические расстройства сочетались с задержкой речевого развития и энурезом, еще у одного (1,4%) с синкопальным состоянием неясного генеза.

**Заболевания, связанные с дисплазией соединительной ткани** выявлены у 14 (19%) детей. У 5 (6,8%) больных выявлен гипермобильный синдром разболтанности. Сколиоз, недостаточность митрального клапана и пролапс митрального клапана имели по 3 (4%) ребенка.

**Заболевания сердечнососудистой системы** выявлены у 11 (14,9%) больных. Дополнительная хорда левого желудочка была у 7 (9,5%), хронический рецидивирующий неревматический кардит, открытое овальное окно, синдром

легочной гипертензии и варикозная болезнь нижних конечностей – по 1 (1,4%) ребенку.

*Эндокринопатии* выявлены у 11 (14,9%) детей с ХОМ. У 7 (9,5%) больных отмечалась гиперплазия щитовидной железы, а по 1 (1,4%) ребенку имели аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз, диффузный нетоксический зоб и нарушение толерантности к глюкозе.

*Заболевания опорно-двигательного аппарата* выявлены у 8 (10,8%) больных. Остеохондроз и гемангиомы позвонков – по 3 (4%), а протрузии межпозвонковых дисков и остеохондропатия – по 1 (1,4%) наблюдению.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее часто у детей с хроническим остеомиелитом имеют место заболевания дыхательных путей (83,8%) и пищеварительной системы (73%), которые участвуют в этиопатогенетическом развитии и рецидивировании воспалительных процессов в костной ткани. А также у 69,2% детей встречаются другие сопутствующие заболевания, которые ухудшают механизмы адаптации организма ребёнка, поддерживая хронизацию воспалительных процессов различного генеза, усугубляя течение основного заболевания.

### **3.2. Сопутствующая инфекция у детей с хроническим остеомиелитом**

*Бактериально-вирусная инфекция при заболеваниях дыхательных путей.* Как показано в предыдущем разделе, у детей с хроническим остеомиелитом в 83,8% случаев имеют место заболевания верхних и нижних дыхательных путей. Дальнейшей задачей явилось определение этиологических факторов, вызывающих патологию дыхательной системы. С этой целью у 62 пациентов проведен посев отделяемого из зева для выявления бактериальной и/или грибковой флоры. У 58 (93,5%) из них при посеве из зева выявлена патогенная и/или большое количество условно-патогенной флоры, при этом у 39 (67,2%) больных отмечались ассоциации микроорганизмов, а у 19 (32,8%) – монокультура.

Патогенная флора встречается в 49 (84,5%) случаях, как в монокультуре, так и в ассоциациях (рис.16)

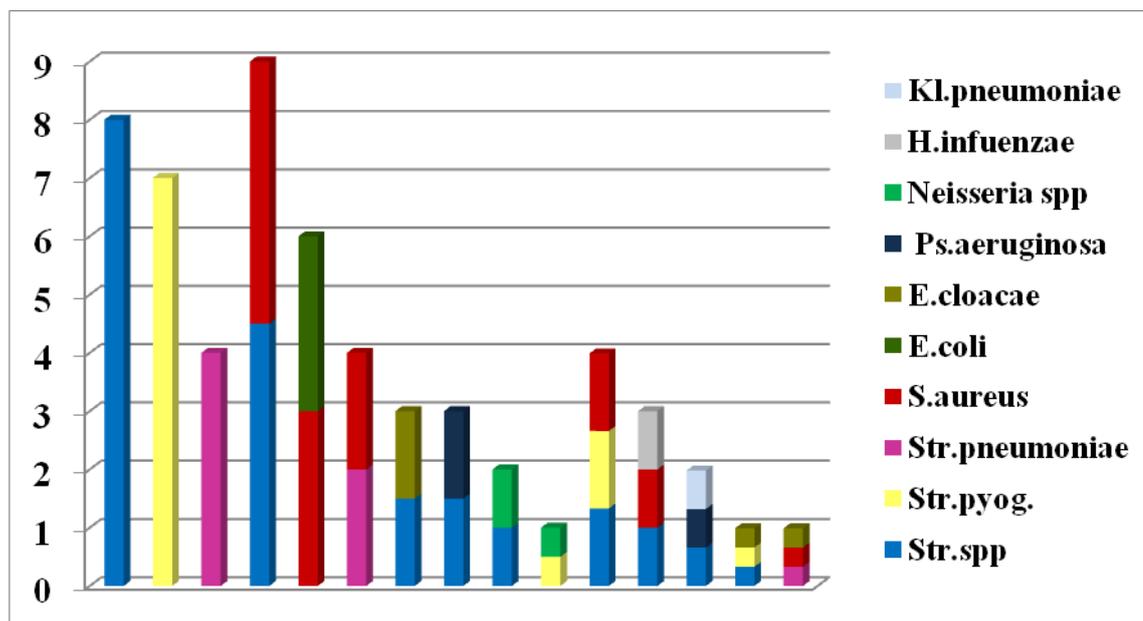


Рис. 16. Состав патогенной флоры отделяемого зева у детей с хроническим остеомиелитом (n=58)

Имеются особенности микрофлоры зева у детей с многоочаговой формой хронического остеомиелита. У 16 из 27 (59,3%) детей в результате посева из зева выявлен более широкий спектр патогенной флоры (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*), из них в 13 (81,3%) случаях выявлены различные ассоциации. Таким образом, одним из этиопатогенетических факторов развития первично-хронического многоочагового остеомиелита является патогенная флора верхних и нижних дыхательных путей в виде ассоциаций патогенных бактерий ( $p < 0,05$ ).

В 13 (22,4%) случаях отмечено появление кишечной микрофлоры в зеве у детей с хроническим остеомиелитом, что сочеталось с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, в том числе с признаками дисбиоза кишечника и избыточным бактериальным ростом толстого кишечника.

У 39 (67,2%) детей выявлены ассоциации микроорганизмов при посевах из зева:

Двухкомпонентные ассоциации составили 48,3% (28 человек):

- *Staphylococcus aureus* + *Streptococcus species* - 9 случаев;
- *Staphylococcus aureus* + *Escherichia coli* - 6 случаев;
- *Staphylococcus aureus* + *Streptococcus pneumoniae* - 4 случая,
- *Enterobacter cloacae* + *Streptococcus species* - 3 случая,
- *Pseudomonas aeruginosa* + *Streptococcus species* – 3 случая,
- *Neisseria species* + *Streptococcus pyogenes* – 2 случая.
- *Neisseria species*+ *Streptococcus species* – 1случай,

Трехкомпонентные ассоциации составили 19% (11 человек):

- *Staphylococcus aureus* + *Streptococcus pyogenes* + *Streptococcus species* - 4,
- *Haemophilus influenzae* + *Staphylococcus aureus*+ *Streptococcus species* - 3,
- *Klebsiella pneumoniae* + *Pseudomonas aeruginosa* + *Streptococcus species* - 2,
- *Enterobacter cloacae* + *Streptococcus pyogenes* + *Streptococcus species* - 1,
- *Staphylococcus aureus*+ *Streptococcus pneumoniae* + *Enterobacter cloacae* - 1.

У 19 (32,8%) пациентов с положительным посевом из зева выявлена монокультура патогенных или условно-патогенных бактерий в высоких титрах:

- *Streptococcus species* - 8 случаев,
- *Streptococcus pyogenes* – 7 случаев,
- *Streptococcus pneumoniae* – 4 случая.

При выявлении роста микрофлоры проводилось определение чувствительности микроорганизмов к ряду наиболее часто применяемых антибиотиков и бактериофагов (табл. 7). При посеве из зева не обнаружено резистентных к основным группам антибактериальных препаратов и бактериофагам штаммов золотистого стафилококка и *Pseudomonas aeruginosa*.

Один из выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae* оказался резистентен к нитрофуранам, ампициллину и бактериофагам.

Таким образом, большинство выделенных из зева микроорганизмов были чувствительны к основному спектру антибактериальных препаратов. Лечение проводилось с учетом чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам.

**Чувствительность патогенной и условно-патогенной флоры зева к основным группам антибиотиков и бактериофагам**

Название антибактериального препарата	Str.pyogenes (n=14)		Str.pneumoniae (n=9)		Str.species (n=34)		Enterobacter cloacae (n=5)	
	Кол-во резистентных штаммов	%	Кол-во резистентных штаммов	%	Кол-во резистентных штаммов	%	Кол-во резистентных штаммов	%
Амоксициллин	0	100	0	100	0	100	1	80
Ванкомицин	0	100	0	100	0	100		
Нитрофурантоин	0	100	0	100	0	100	0	100
Цефтриаксон	0	100	0	100	0	100		
Цефотаксим	0	100	1	88,9	0	100	0	100
Эритромицин	0	100	2	77,8	0	100		
Доксициклин	0	100	3	66,7	2	94		
Клиндамицин	0	100	2	77,8	0	100		
Тетрациклин	1	93	1	88,9	0	100		
Котримоксазол	1	93	1	88,9	1	97	0	100
Пиокомплексный бактериофаг	0	100	0	100	2	94		
Стрептококковый бактериофаг	0	100	0	100	2	94		
Пиовалентный бактериофаг	3	78,6	3	66,7	0	100		
Амикацин							0	100
Гентамицин							0	100
Налидиксовая кислота							0	100
Норфлоксацин							0	100
Цефипим							0	100
Цефураксим							0	100
Ципрофлоксацин							0	100

***Хроническая герпесвирусная инфекция.*** По разным данным от 60% до 95% жителей планеты инфицированы одним, а чаще несколькими типами вирусов группы герпеса (ВГГ), при этом у 50% отмечаются клинические проявления, в том числе рецидивирующее течение заболевания (Каражас Н.В., 2012г.).

Определение специфических антител IgG и М к ВГГ осуществлялось при помощи иммуноферментного анализа (ИФА). Обнаружение специфических антител класса IgM в сыворотке крови является маркером активного инфекционного процесса или обострения хронической герпесвирусной инфекции. Антитела класса IgG отражают стадию реконвалесценции или указывают на латентную форму течения заболевания.

В нашем исследовании у 43 (58,1%) детей с хроническим остеомиелитом в крови обнаружены антитела IgG к вирусам Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусам простого герпеса 1, 2, 3 и 6 типов (ВПГ 1,2,3,6) (табл. 8), что наглядно иллюстрирует рисунок № 17.

Таблица № 8

Результаты диагностики и особенности ассоциаций герпесвирусной инфекции у пациентов с хроническим остеомиелитом (n=43)

Ассоциации вирусов	Число лиц	%
ВЭБ+ЦМВ	10	23,3
ВЭБ + ЦМВ+ВПГ 1,2	5	11,6
ВЭБ+ВПГ 1,2	2	4,7
ВЭБ+ВПГ 1,2,6	1	2,3
ВЭБ + ВПГ 6	2	4,7
ВЭБ+ЦМВ+ВПГ 6	1	2,3
ЦМВ+ВПГ 3	1	2,3
ЦМВ+ВПГ 1,2	1	2,3
<b>Всего</b>	<b>23</b>	<b>53,5</b>
Отсутствие ассоциации	Число лиц	%
ВЭБ	17	39,5
ЦМВ	2	4,7
ВПГ 3	1	2,3
<b>Всего</b>	<b>20</b>	<b>46,5</b>

Как следует из таблицы № 9, у детей с хроническим остеомиелитом более чем в половине случаев обнаружено несколько типов вирусов группы герпеса. Следует отметить, что у 24 (55,8%) из обследованных детей титры антител (IgG) были повышены в 10 и более раз (ЦМВ, ВЭБ), а у 5 (16,3%) детей – в 100 и более раз (к ядерному антигену ВЭБ).

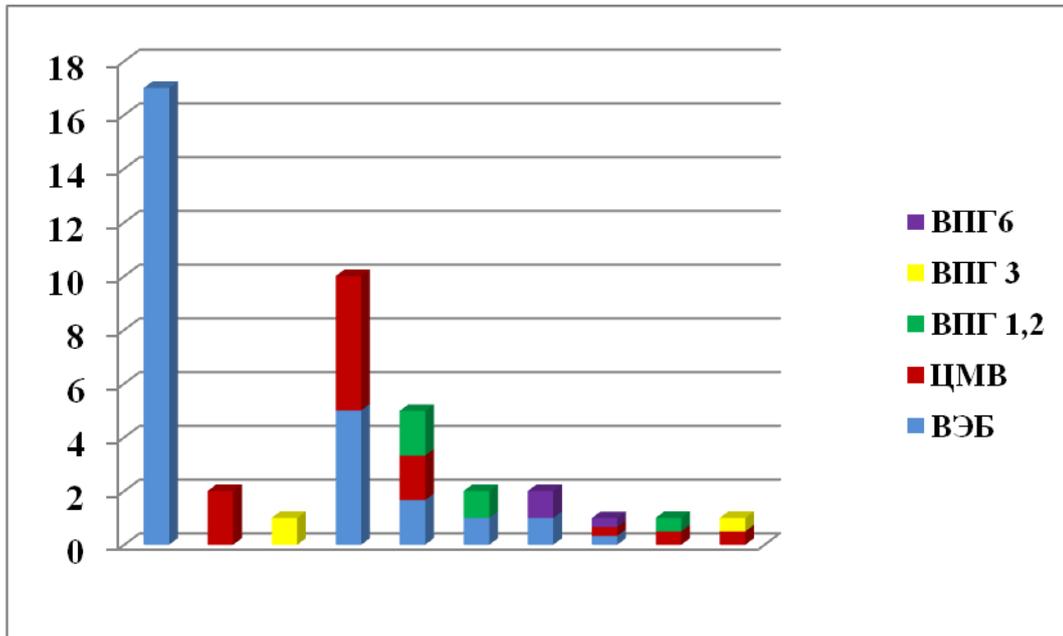


Рис. 17. Распределение детей с хроническим остеомиелитом по наличию вируса группы герпеса (N=43)

Наличие нескольких типов ВГГ явно отражало взаимосвязь с тяжестью течения хронического остеомиелита у детей (табл. 9).

Таблица № 9

Тяжесть течения хронического остеомиелита у пациентов с выявленной ассоциацией вирусов (n=23)

Хронический остеомиелит	Число лиц	%
Многоочаговый	13	56,5
Бедренной кости (в т.ч. хр. остеомиелит Гарре)	4 (1)	17,4
Костей таза	3	13
Позвонков (спондилит)	2	8,7
Большеберцовой кости	1	4,3

Наиболее часто ассоциация вирусов отмечена при многоочаговом остеомиелите, остеомиелите Гарре и костей таза ( $p < 0,05$ ).

**Внутриклеточные инфекции.** Проведена диагностика внутриклеточных инфекций у детей с хроническим остеомиелитом. Обнаружено, что у 9 (12,2%) детей повышен титр антител (IgG) к внутриклеточным микроорганизмам, таким как *Mycoplasma pneumoniae* – 5 случаев, *Mycoplasma hominis* – 2 и *Chlamydia trachomatis* – 2 ребенка.

После назначения специфической антибактериальной терапии титр антител к внутриклеточной инфекции падал ниже диагностических значений.

***Бактериальная инфекция при заболеваниях и функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта, в том числе дисбиоза кишечника.***

Распространенность заболеваний органов пищеварительного тракта среди детского населения России в 2009 году составила 14,9% (Щербак В.А., 2013). В нашем исследовании у детей с хроническим остеомиелитом заболевания желудочно-кишечного тракта выявлены у 54 (73%) детей. Таким образом, среди детей с хроническим остеомиелитом частота встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта в 5 раз выше, чем среди детского населения России ( $p < 0,001$ ). При этом самыми распространенными заболеваниями ЖКТ среди детского населения России являются хронические гастриты и гастродуодениты (30-40% среди детского населения, Баранова А.А., 2014г.). В нашем исследовании ХГ и ХГД встретились у 16 (21,6%) детей с хроническим остеомиелитом. На втором месте по распространенности среди заболеваний ЖКТ у детей в России стоят заболевания желчного пузыря и гепатобилиарной системы (19,5% в 2009г.). В нашем исследовании у 36 (48,7%) детей с хроническим остеомиелитом выявлены заболевания гепатобилиарной системы, что выше в 2,5 раза, чем среди популяции детей в России ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у детей с хроническим остеомиелитом в 5 раз чаще встречаются заболевания ЖКТ и в 2,5 раза чаще заболевания гепатобилиарной системы, что является неблагоприятным фактором в поддержании хронического воспалительного процесса костной ткани.

**Значение нормофлоры кишечника.** Нормофлора кишечника участвует в обезвреживании токсических метаболитов, ограничивая размножение патогенных и условно-патогенных штаммов микроорганизмов, попадающих в кишечник, а также обеспечивает иммунную защиту организма. Установлено, что более 70% всех иммунокомпетентных клеток находится в слизистой оболочке кишечника, которая на 25% состоит из иммунологически активной ткани. Нарушение микробиоценоза кишечника приводит к увеличению количества патогенных и

условно-патогенных микроорганизмов в просвете кишки, снижению барьерной функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что способствует транслокации бактерий, а также к нарушению функционирования иммунной системы в целом.

**Диагностика дисбиоза кишечника.** Согласно российскому отраслевому стандарту "Протокол ведения больных. Дисбиоз кишечника" (Приказ МЗ РФ № 231, 2003) для детей старше 1 года выделяют три степени дисбиоза кишечника:

1-я степень характеризуется незначительными изменениями в аэробной части микробиоценоза (увеличение или уменьшение количества типичных *E.coli*): снижение содержания бифидобактерий до  $10^8$ – $10^7$  КОЕ/г, лактобактерий до  $10^6$ – $10^5$  КОЕ/г, типичных *E.coli* до  $10^6$ – $10^5$  КОЕ/г, возможно повышение содержания типичных *E.coli* до  $10^9$ – $10^{10}$  КОЕ/г. Как правило, кишечная дисфункция не наблюдается.

2-я степень: на фоне снижения содержания бифидобактерий выявляются количественные и качественные изменения типичных *E.coli* и увеличение количества условно-патогенных бактерий (*Klebsiella*, энтерококки), псевдомонад и грибов рода *Candida*: снижение содержания бифидобактерий до  $10^7$  и ниже КОЕ/г, лактобактерий до  $10^5$  и ниже КОЕ/г, повышение содержания гемолитических *E.coli* или других условно патогенных бактерий до концентрации  $10^5$ – $10^7$  КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в концентрации  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/г. Наблюдается преходящая дисфункция кишечника.

3-я степень: снижается уровень бифидофлоры, лактофлоры. На этом фоне создаются условия для проявления агрессивных свойств условно-патогенных микроорганизмов: снижение содержания бифидобактерий до  $10^7$  и ниже КОЕ/г, лактобактерий до  $10^5$  и ниже КОЕ/г, обнаруживаются ассоциации условно-патогенных микроорганизмов в высоких концентрациях  $10^6$ – $10^7$  КОЕ/г и более. Это состояние определяется клинически как выраженная дисфункция кишечника.

При наличии в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, обнаружении симптомов диспепсии выполнялось исследование кала на дисбиоз

кишечника с определением чувствительности к основному спектру антибиотиков и бактериофагам. Микробиологические критерии дисбиоза кишечника:

1. увеличенное количество условно-патогенных микроорганизмов одного или нескольких видов в кишечнике при нормальном количестве бифидобактерий;
2. нарастание одного или нескольких видов условно-патогенных микроорганизмов при умеренном снижении (на 1–2 порядка) концентрации бифидобактерий;
3. снижение содержания облигатных представителей микробиоценоза (бифидобактерий и/или лактобацилл) без регистрируемого увеличения количества условно-патогенной или сапрофитной микрофлоры кишечника;
4. умеренное или значительное ( $<10^7$ ) снижение содержания бифидобактерий, сочетающееся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре: редукцией лактобацилл, появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах (до  $10^7$ – $10^8$  КОЕ/г).

Для дисбиоза характерно наличие не менее 3 критериев.

***Результаты диагностики избыточного бактериального роста толстого кишечника у детей с хроническим остеомиелитом.*** Посев кала был выполнен 59 детям. У 51 (86,4%) ребёнка выявлены изменения, характерные для различных степеней дисбиоза кишечника и только у 8 (13,6%) детей не выявлено изменений микрофлоры кишечника при посеве кала (табл. 10).

Таблица № 10

Количество детей с различной степенью дисбиоза кишечника при хроническом остеомиелите (n=51)

Степень дисбиоза кишечника	Число детей	(%)
1	20	39,2
2	14	27,5
3	17	33,3
Всего	51	100

Как видно из таблицы № 10, у 20 (39,2%) детей выявлено снижение лакто- и бифидобактерий без избыточного роста условно-патогенной флоры, что характерно для I степени дисбиоза кишечника. При этом показатели микрофлоры кишечника при I степени дисбиоза кишечника были различными (табл. 11).

Как представлено в таблице №11, в 4 случаях были снижены только лактобактерии: дважды до  $10^5$  КОЕ/г и дважды до  $10^4$  КОЕ/г. Еще в 4 случаях были снижены только бифидобактерии: дважды до  $10^6$  КОЕ/г, по одному разу до  $10^7$  КОЕ/г и до  $10^8$  КОЕ/г. А в 12 случаях были снижены оба представителя нормальной микрофлоры кишечника:

- лактобактерии  $10^4$  КОЕ/г + бифидобактерии  $10^6$  КОЕ/г - 1
- лактобактерии  $10^4$  КОЕ/г + бифидобактерии  $10^7$  КОЕ/г - 1
- лактобактерии  $10^4$  КОЕ/г + бифидобактерии  $10^8$  КОЕ/г - 1
- лактобактерии  $10^5$  КОЕ/г + бифидобактерии  $10^8$  КОЕ/г - 1
- лактобактерии  $10^5$  КОЕ/г + бифидобактерии  $10^6$  КОЕ/г - 1
- лактобактерии  $10^6$  КОЕ/г + бифидобактерии  $10^8$  КОЕ/г - 2
- лактобактерии  $10^6$  КОЕ/г + бифидобактерии  $10^7$  КОЕ/г - 1
- лактобактерии  $10^6$  КОЕ/г + бифидобактерии  $10^8$  КОЕ/г + E.coli с нормальными ферментативными свойствами  $10^6$  КОЕ/г - 1
- лактобактерии  $10^6$  КОЕ/г + бифидобактерии  $10^7$  КОЕ/г + E.coli с нормальными ферментативными свойствами  $2 \times 10^6$  КОЕ/г - 1
- лактобактерии  $10^6$  КОЕ/г + бифидобактерии  $10^6$  КОЕ/г + E.coli с нормальными ферментативными свойствами  $10^5$  КОЕ/г - 1
- лактобактерии  $10^6$  КОЕ/г + бифидобактерии  $10^7$  КОЕ/г + E.coli с нормальными ферментативными свойствами  $10^6$  КОЕ/г - 1

Кроме того, снижение количества бифидо- и лактобактерий более чем на 2 порядка отмечено у 8 (40%) детей, а в 12 (60%) случаях отмечено снижение как бифидо-, так и лактобактерий, при этом снижение количества типичной кишечной палочки было у 4 детей

В данной группе пациентов хронический остеомиелит протекал в легкой и средней степени тяжести формах.

Таблица № 11

Показатели микрофлоры кишечника у детей с хроническим остеомиелитом при I степени дисбиоза кишечника

(n=20)

Показатель микрофлоры	Пациент																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Бифидобактерии (N: $10^9 - 10^{10}$ КОЕ/г)	N	N	N	N	$10^6$ ↓↓**	$10^6$ ↓↓	$10^7$ ↓*	$10^8$ ↓	$10^6$ ↓↓	$10^7$ ↓	$10^7$ ↓	$10^8$ ↓	$10^6$ ↓	$10^8$ ↓	$10^7$ ↓	$10^8$ ↓	$10^8$ ↓	$10^7$ ↓	$10^6$ ↓	$10^7$ ↓
Лактобактерии (N: $10^7 - 10^8$ КОЕ/г)	$10^4$ ↓↓	$10^4$ ↓↓	$10^5$ ↓	$10^5$ ↓	N	N	N	N	$10^4$ ↓↓	$10^4$ ↓↓	$10^5$ ↓↓	$10^4$ ↓↓	$10^5$ ↓	$10^5$ ↓	$10^6$ ↓	$10^6$ ↓	$10^6$ ↓	$10^5$ ↓	$10^6$ ↓	$10^6$ ↓
Типичная E.coli (N: $10^7 - 10^8$ КОЕ/г)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	$10^5$ ↓	2x $10^6$ ↓	$10^5$ ↓	$10^6$ ↓

Примечание: \*↓ - снижение показателя на 1-2 порядка; \*\*↓↓ - снижение показателя более чем на 2 порядка

У 14 (27,5%) детей выявлена II степень дисбиоза кишечника (табл. 12).

Как видно из таблицы № 12, в 6 случаях на фоне снижения лакто- и бифидобактерий выявлен избыточный рост бактерий, входящих в основной состав микрофлоры толстого кишечника: *Citrobacter freundii*  $10^7$  КОЕ/г, энтерококки  $10^9$  КОЕ/г, *Klebsiella*  $10^6$  КОЕ/г, *Enterobacter*  $10^4$  КОЕ/г,  $10^5$  КОЕ/г, и  $10^6$  КОЕ/г. В 8 случаях на фоне снижения лакто- и бифидобактерий выявлен избыточный рост кишечной палочки с измененными свойствами:

- лактозонегативная *E.coli*  $10^6$  КОЕ/г – 2 пациента;
- лактозонегативная *E.coli*  $10^7$  КОЕ/г – 1 пациент;
- гемолитическая *E.coli*  $10^2$  КОЕ/г – 1 пациент;
- гемолитическая *E.coli*  $10^4$  КОЕ/г – 1 пациент;
- гемолитическая *E.coli*  $10^7$  КОЕ/г – 3 пациента.

У 1 ребенка на фоне снижения лактобактерий до  $10^5$  КОЕ/г выявлено увеличение содержания грибов рода *Candida* до  $10^4$  КОЕ/г и еще у 1 ребёнка выделена 2-х компонентная ассоциация условно-патогенных бактерий: гемолитическая *E.coli*  $10^2$  КОЕ/г + *Enterobacter*  $10^5$  КОЕ/г.

Из 14 человек у 3 обнаружена гемолитическая *E.coli* в количестве, превышающем нормальные значения в 10 млн. раз. При этом в 1000 раз было снижено количество бифидо- или лактобактерий.

Подобные изменения микрофлоры кишечника сочетались с более тяжелым течением хронического остеомиелита, чем у детей с I степенью дисбиоза кишечника.

Таблица № 12

Показатели микрофлоры кишечника у детей с хроническим остеомиелитом при II степени дисбиоза кишечника (n=14)

Показатель микрофлоры	Пациент													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Бифидобактерии (N: $10^9$ - $10^{10}$ КОЕ/г)	$10^8$ ↓	N	N	$10^7$ ↓	N	N	N	N	$10^8$ ↓	$10^7$ ↓	$10^7$ ↓	$10^6$ ↓↓	$10^6$ ↓↓	$10^5$ ↓↓
Лактобактерии (N: $10^7$ - $10^8$ КОЕ/г)	N	$10^5$ ↓	N	N	$10^5$ ↓	$10^5$ ↓	N	N	$10^6$ ↓	$10^6$ ↓	$10^5$ ↓	$10^6$ ↓	$10^4$ ↓↓	$10^4$ ↓↓
Лактозонегативная E.coli (N: 0- $10^5$ КОЕ/г)	0	0	0	0	0	0	0	0	$10^6$ ↑	$10^6$ ↑	$10^7$ ↑	0	0	0
Гемолитическая E.coli (N: 0-1 КОЕ/г)	$10^2$ ↑	$10^4$ ↑↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$10^7$ ↑↑	$10^7$ ↑↑	$10^7$ ↑↑
Enterobacter (N: 0- $10^4$ КОЕ/г)	$10^4$	0	0	0	0	$10^6$ ↑	$10^5$ ↑	0	0	0	0	0	0	0
Klebsiella (N: 0- $10^4$ КОЕ/г)	0	0	$10^6$ ↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Citrobacter (N: 0- $10^4$ КОЕ/г)	0	0	0	$10^7$ ↑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Дрожжеподобные грибы (N: 0- $10^4$ КОЕ/г)	0	0	0	0	$10^4$	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Энтерококки (N: $10^5$ - $10^8$ КОЕ/г)	N	N	N	N	N	N	N	$10^9$ ↑	N	N	N	N	N	N

Примечание: ↓ - снижение показателя на 1-2 порядка; ↓↓ - снижение показателя более чем на 2 порядка; ↑ - повышение показателя на 1-2 порядка; ↑↑ - повышение показателя более чем на 2 порядка.

У 17 (33,3%) обследованных детей выявлена III степень дисбиоза кишечника (табл.13).

В 2 случаях наблюдался избыточный рост условно-патогенных бактерий рода *Klebsiella* ( $10^8$  КОЕ/г и  $10^6$  КОЕ/г) на фоне выраженного снижения облигатной микрофлоры, в 1 случае – избыточный рост условно-патогенных бактерий с измененными свойствами: гемолитическая *E.coli*  $10^8$  КОЕ/г, еще в 1 случае *Klebsiella*  $10^8$  КОЕ/г и гемолитическая *E.coli*  $10^4$  КОЕ/г на фоне снижения лакто- и бифидобактерий.

В 13 случаях на фоне снижения лакто- и бифидобактерий присутствовала ассоциация условно-патогенных и патогенных бактерий:

2-х компонентные ассоциации присутствовали у 6 детей:

- гемолитическая *E.coli*  $10^7$  КОЕ/г + *Staphylococcus aureus*  $10^4$  КОЕ/г;
- *Enterobacter*  $10^6$  КОЕ/г + энтерококки с гемолитическими свойствами  $10^6$  КОЕ/г;
- лактозонегативная *E.coli*  $10^7$  КОЕ/г + *Enterobacter*  $10^7$  КОЕ/г;
- *Staphylococcus aureus*  $10^5$  КОЕ/г + *Citrobacter freundii*  $10^8$  КОЕ/г;
- гемолитическая *E.coli*  $10^7$  КОЕ/г + энтерококки с гемолитическими свойствами  $10^4$  КОЕ/г;
- гемолитическая *E.coli*  $10^4$  КОЕ/г + сульфидредуцирующие клостридии  $10^6$  КОЕ/г.

3-х компонентные ассоциации выявлены у 5 детей:

- гемолитическая *E.coli*  $10^8$  КОЕ/г + *Enterobacter*  $10^5$  КОЕ/г + *Staphylococcus aureus*  $3 \cdot 10^3$  КОЕ/г;
- лактозонегативная *E.coli*  $10^8$  КОЕ/г + *Enterobacter*  $10^7$  КОЕ/г + дрожжеподобные грибы рода *Candida*  $10^6$  КОЕ/г;
- *Klebsiella*  $10^6$  КОЕ/г + *Enterobacter*  $10^7$  КОЕ/г + *Staphylococcus aureus*  $10^4$  КОЕ/г;

Показатели микрофлоры кишечника у детей с хроническим остеомиелитом при III степени дисбиоза кишечника (n=17)

Показатель микрофлоры	Пациент																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Бифидобактерии (N: $10^9 - 10^{10}$ КОЕ/г)	N	$10^5$ ↓↓	$10^7$ ↓	N	$10^7$ ↓	$10^5$ ↓↓	$10^7$ ↓	$10^7$ ↓	$10^8$ ↓	$10^8$ ↓	$10^7$ ↓	$10^6$ ↓↓	$10^8$ ↓	N	$10^1$ ↓↓	$10^6$ ↓↓	N
Лактобактерии (N: $10^7 - 10^8$ КОЕ/г)	$10^1$ ↓↓	$10^2$ ↓↓	$10^5$ ↓	$10^5$ ↓	$10^6$ ↓	$10^6$ ↓	$10^5$ ↓	$2 \times 10^6$ ↓	$10^6$ ↓	$10^4$ ↓↓	$10^5$ ↓	$10^4$ ↓↓	$10^5$ ↓	N	$10^1$ ↓↓	$10^5$ ↓	$10^6$ ↓
Типичная E.coli (N: $10^7 - 10^8$ КОЕ/г)	N	N	$10^5$ ↓	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	$10^2$ ↓↓	$10^2$ ↓↓	$10^6$ ↓	N
Лактозонегативная E.coli (N: 0- $10^5$ КОЕ/г)	0	0	0	0	0	0	$10^7$ ↑	0	$10^8$ ↑↑	0	0	$10^8$ ↑↑	0	0	0	$10^7$ ↑	0
Гемолитическая E.coli (N: 0-1 КОЕ/г)	0	0	$10^4$ ↑↑	$10^8$ ↑↑	$10^7$ ↑↑	0	0	$10^8$ ↑↑	0	0	$10^8$ ↑↑	0	$10^6$ ↑↑	0	$10^7$ ↑↑	0	$10^4$ ↑↑
Enterobacter (N: 0- $10^4$ КОЕ/г)	0	0	0	0	0	$10^6$ ↑	$10^7$ ↑↑	$10^5$ ↑	$10^7$ ↑↑	$10^7$ ↑↑	$10^6$ ↑	$10^5$ ↑	0	0	0	0	0
Klebsiella (N: 0- $10^4$ КОЕ/г)	$10^8$ ↑↑	$10^6$ ↑↑	$10^8$ ↑↑	0	0	0	0	0	0	$10^6$ ↑	$10^7$ ↑↑	0	0	0	0	0	$10^2$
Citrobacter (N: 0- $10^4$ КОЕ/г)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	$10^8$ ↑↑	$10^8$ ↑↑	0	0	0
Дрожжеподобные грибы рода Candida (N: 0- $10^4$ КОЕ/г)	0	0	0	0	0	0	0	0	$10^6$ ↑	0	0	0	0	0	0	$10^6$ ↑	$10^2$
Энтерококки с гемолитич. свойствами (N: 0-1)	0	0	0	0	0	$10^6$ ↑↑	0	0	0	0	0	0	0	0	$10^4$ ↑↑	$10^4$ ↑↑	0
S. aureus (N: 0-1)	0	0	0	0	$10^4$ ↑↑	0	0	$3 \times 10^3$ ↑↑	0	$10^4$ ↑↑	0	$10^4$ ↑↑	$10^4$ ↑↑	$10^5$ ↑↑	0	$10^3$ ↑↑	$10^2$
Клостридии (N: 0 - $10^5$ )	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	$10^6$ ↑	0	0	0	$10^8$ ↑↑

Примечание: ↓ - снижение показателя на 1-2 порядка; ↓↓ - снижение показателя более чем на 2 порядка; ↑ - повышение показателя на 1-2 порядка; ↑↑ - повышение показателя более чем на 2 порядка.

- Klebsiella  $10^7$  КОЕ/г + Enterobacter  $10^6$  КОЕ/г + гемолитическая E.coli  $10^8$  КОЕ/г;
- лактозонегативная E.coli  $10^8$  КОЕ/г + Enterobacter  $10^5$  КОЕ/г + Staphylococcus aureus  $10^4$  КОЕ/г.

У 2 детей встретилась 4-х компонентная ассоциация:

- гемолитическая E.coli  $10^6$  КОЕ/г + Citrobacter freundii  $10^8$  КОЕ/г, + Staphylococcus aureus  $10^4$  КОЕ/г + сульфидредуцирующие клостридии  $10^6$  КОЕ/г;
- лактозонегативная E.coli  $10^8$  КОЕ/г + энтерококки с гемолитическими свойствами  $10^4$  КОЕ/г + Staphylococcus aureus  $10^3$  КОЕ/г + дрожжеподобные грибы рода Candida  $10^6$  КОЕ/г.

***Взаимосвязь степени дисбиоза кишечника и тяжести течения хронического остеомиелита у детей.*** Тяжелое рецидивирующее течение и многоочаговые формы хронического остеомиелита при I степени дисбиоза кишечника выявлено в 21,4% случаев, при II степени дисбиоза – в 20%, а при III степени дисбиоза – в 72,7% ( $p < 0,05$ ).

Наиболее тяжелые формы хронического остеомиелита выявлены у пациентов с очень высоким ростом патогенной микрофлоры в кишечнике: у 6 детей наблюдалось увеличение количества гемолитической E.coli в 1млн - 100млн раз, увеличение количества S.aureus в 3000-10000 раз, при этом количество бифидо- и лактобактерий снижалось в 10, 100, 1000, 1000000 раз.

Как следует из представленных данных, тяжесть течения хронического остеомиелита зависит от выраженности избыточного бактериального роста толстого кишечника.

Проведено сравнение результатов диагностики посева из зева и дисбиоза кишечника у детей с хроническим остеомиелитом. Выявлено, что при I степени дисбиоза кишечника у 50% пациентов в посевах из зева обнаруживались патогенные и/или условно-патогенных бактерий в больших количествах, при II степени – у 60%, а при III степени – у 63,6% детей.

Имелась взаимосвязь между выраженностью нарушений микробиоты кишечника, обсемененностью зева патогенной флорой и тяжестью течения

хронического остеомиелита у детей. Степень этих нарушений коррелирует с распространенностью поражения скелета первично-хроническим остеомиелитом у детей.

*Диагностика паразитозов у детей с хроническим остеомиелитом.* В настоящее время инфицирование гельминтами часто происходит при наличии домашних животных, нарушении санитарно-гигиенических условий их содержания. Риск заражения усиливается при наличии заболеваний верхних отделов ЖКТ.

Паразитарные заболевания зачастую не имеют ярко выраженной клинической картины и маскируются под другие болезни, симптомами которых являются аллергические проявления (атопический дерматит, крапивница, сенсibilизация к домашней пыли, пыльце деревьев и трав, шерсти домашних животных), лихорадка неясного генеза, диспепсия (боли, вздутие живота, расстройство стула, пищевая аллергия непереносимость) (Чернышева Е.С., 2011). Паразитозы способствуют развитию воспалительного процесса в кишечнике, усиливают общую сенсibilизацию организма к различным антигенам, в том числе инфекционным.

При обследовании детей с хроническим остеомиелитом "Группы риска" по глистной инвазии формировали при наличии в семье больного ребенка домашних животных, отсутствии регулярной профилактики гельминтозов, имеющих заболевания верхних отделов ЖКТ или указаний на типичные симптомы глистных инвазий.

Диагностика гельминтозов методом гистологической копрологии проведена у 26 детей из групп риска, у 22 (84,6%) детей выявлены гельминты (рис.18).

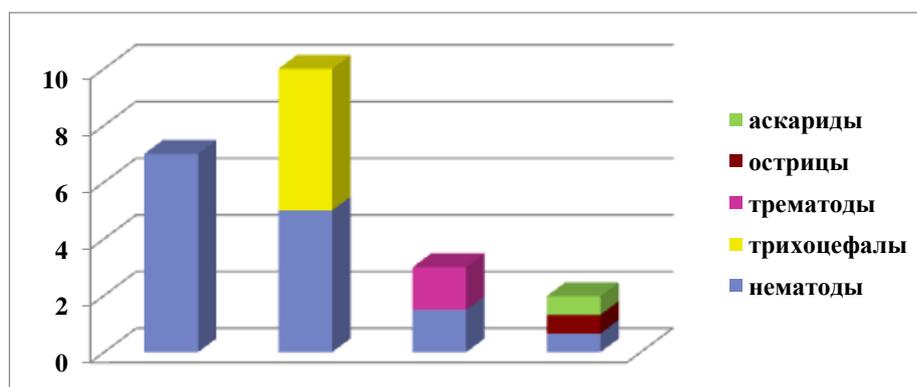


Рис. 18. Распределение детей с хроническим остеомиелитом по наличию глистных инвазий (n=22)

Как следует из результатов, представленных на диаграмме № 6, в 2/3 случаев (15 больных) обнаружена инвазия 2 гельминтами одновременно. У 10 (45,5%) детей обнаружены яйца и фрагменты тел трихоцефал, а также личинки и фрагменты тел других нематод, у 3 (13,6%) детей помимо фрагментов тел и кутикулы нематод выявлены яйца трематод. У двух детей (9%) обнаружены яйца, фрагменты тел нематод и яйца остриц, а также антитела IgG к токсокаре и аскаридам. Лишь у 7 (31,8%) детей были выявлены фрагменты тел, кутикулы и личинки только нематод. По результатам обследования проводилась антигельминтная терапия. Выявление в биоматериале (кале) не только гельминтов, но и яиц и личинок указывает на длительно текущую паразитарную инвазию. В связи с этим назначалась более интенсивная антигельминтная терапия.

### 3.3. Оценка состояния иммунитета у детей с хроническим остеомиелитом

В настоящее время при оценке иммунитета определяют состояние 3 основных звеньев: клеточного, фагоцитарного и гуморального. В проведенных ранее исследованиях клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета показано, что достоверных отличий содержания в крови основных популяций лимфоцитов у пациентов с хроническим остеомиелитом по сравнению со здоровыми донорами крови не выявлено, изменения в фагоцитарном звене также недостоверны

(Жигаленкова Н.В., 2000г.). В связи с этим указанные выше иммунные параметры не определялись. В настоящей работе проведено определение гуморального звена иммунитета по уровню основных классов иммуноглобулинов А,М,С, оценка аутоиммунитета.

**Определение основных классов иммуноглобулинов у детей с хроническим остеомиелитом.** У 74 пациентов определяли уровни основных классов иммуноглобулинов А, М, С, Е (табл. 14).

Таблица № 14

Количество пациентов, имеющих отклонения от референсных значений по основным классам иммуноглобулинов С, А, М, Е (n=74)

Иммуноглобулин	Референсные значения		Количество человек		Суммарное количество лиц	
IgG	7,3-14,1(г/л)	>14,1 (г/л)	9 чел.	12,2%	13	17,6%
		<7,3 (г/л)	4 чел.	5,4%		
IgA	0,44-3,95(г/л)	>3,95 (г/л)	5 чел.	6,8%	5	6,8%
		<0,44 (г/л)	0	0		
IgM	0,55-2,1(г/л)	>2,1 (г/л)	4 чел.	5,4%	6	8,1%
		<0,55 (г/л)	2 чел.	2,7%		
IgE	<90 (Ед./мл)	>90 (Ед./мл)	6 чел.	8,1%	6	8,1%

Как следует из таблицы № 14, у 22 (29,7%) обследованных детей имелись отклонения в содержании Ig А,М,С, Е:

1. Ig С в 9 случаях был выше, а в 4 – ниже референсных значений, причем его повышение в 2 случаях сочеталось с повышением IgА, в одном – с повышением IgМ, а в одном – с повышением IgА и IgМ.
2. Снижение уровня IgС не сопровождалось изменением уровня других иммуноглобулинов.
3. У 4 детей выявлено повышение уровня IgМ, причем в одном случае это сочеталось с увеличением содержания IgС и IgА, еще в одном – только с увеличением IgС (см.п.1);
4. У двух детей был снижен уровень IgМ, причем у одного ребенка на фоне повышения уровня IgЕ до 639;

5. IgA был повышен у 5 детей, причем в трех случаях повышение IgA сочеталось с повышением других классов иммуноглобулинов: дважды с IgG и один раз с IgG и IgM (см.п.1);
6. Повышение IgE было отмечено у 6 детей, страдавших различными видами аллергических реакций.

Проведен анализ взаимосвязи уровней иммуноглобулинов и клинического течения хронического остеомиелита. Обнаружено, что у 16 из 22 детей (72,7%) с отклонениями уровней Ig A, M, G была многоочаговая рецидивирующая форма первично-хронического остеомиелита (табл. 15), что составляет 59,3% от общего числа детей с многоочаговой рецидивирующей формой хронического остеомиелита в исследованной группе ( $p < 0,05$ ).

Таблица № 15

Особенности гуморального иммунитета у детей с первично-хроническим рецидивирующим многоочаговым остеомиелитом

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<b>Ig</b>																
<b>G</b>			↑	↓	↑	↓		↑	↑		↑		↓	↑		
<b>A</b>			↑		↑				↑						↑	
<b>M</b>	↓	↑	↑								↑					↑
<b>E</b>	↑						↑			↑		↑				

Таким образом, у 59,3% детей с первично-хроническим рецидивирующим многоочаговым остеомиелитом имеются нарушения гуморального звена иммунитета, что требует наблюдения и лечения этих детей у иммунолога.

**Комплексная оценка аутоиммунитета у детей с хроническим остеомиелитом.** Многочисленными исследованиями в иммунологии показано, что аутоантитела классов Ig G, A, M, специфичные к разным антигенам (ААГ) основных органов и систем, постоянно синтезируются, секретируются и присутствуют в сыворотке крови каждого здорового человека. ААТ участвуют в процессе клиренса организма от продуктов физиологической гибели клеток. Сывороточное содержание ААТ одной специфичности весьма близко у здоровых

лиц. При патологических процессах, сопровождающихся увеличенной гибелью клеток в органах в крови выявляется повышенный уровень ААТ (Соеп I.R, 1991; Пальцев М.А. с соавт., 2010; Зайчик А.М., Полетаев А.Б., 2013). Таким образом, по изменению содержания ААТ можно судить о наличии патологического процесса в соответствующих органах и системах, что позволяет выявить дополнительные звенья патогенеза при хроническом остеомиелите у детей.

При комплексной оценке аутоиммунитета проводится определение уровня ААТ к органам и системам по 24 маркёрам:

1. Среднее содержание ААТ (среднее арифметическое значение всех показателей ААТ к различным органам и системам - в нашей работе 24 или 16 показателей)

2. Показатели системного воспалительного процесса: ААТ к двуспиральной молекуле ДНК, к бета2-гликопротеину I (аполипопротеин H) и к Fc-фрагментам иммуноглобулинов (ревматоидный фактор). Физиологические уровни продукции этих ААТ поддерживаются в узких диапазонах, однако при инфекционно-воспалительных или аутоиммунных процессах их продукция возрастает. При этом увеличение содержания ААТ к ДНК может свидетельствовать о хронических инфекционных процессах вирусной и/или бактериальной этиологии, уровень ААТ к бета2-гликопротеину I (аполипопротеин H) может быть связан с формирующимся антифосфолипидным синдромом (чаще всего индуцированным инфекционным процессом), повышение уровня ААТ к Fc-фрагменту иммуноглобулинов (ревматоидный фактор) может указывать на избыточную продукцию иммуноглобулинов, связанную с активностью воспалительного процесса.

3. "Оценка состояния" 6 органов и систем: сердечнососудистая система, мочеполовая, дыхательная, пищеварительная, эндокринная (поджелудочная железа, щитовидная железа, надпочечники), нервная система - по изменению содержания ААТ к соответствующим органам.

В работе проведено определение содержания сывороточных ААТ различной специфичности у 44 детей с хроническим остеомиелитом.

**Признаки системного воспалительного процесса при исследовании ААТ у пациентов с хроническим остеомиелитом.** У 21 (47,7%) пациентов выявлено снижение индивидуальной активности гуморального звена иммунитета, у 23 (52,3%) – этот показатель находился в пределах нормальных значений.

Среди обследованных детей изменение сывороточного содержания маркеров системного воспалительного процесса было выявлено у 22 (50%) пациентов (табл. 16).

Таблица № 16

Количество пациентов, имеющих увеличение содержания маркеров системного воспалительного (инфекционного) процесса (n=44)

Параметр	Результат (в условных единицах) (N -20... +10)	Кол-во человек	%
ААТ к дс-ДНК	> +10	6 чел.	13,6%
ААТ к бета2-гликопротеину I	> +10	6 чел.	13,6%
ААТ к Fc-Ig фрагменту	> +10	16 чел.	36,4%

Из 44 обследованных детей у 22 (50%) отмечалось увеличение содержания маркеров системного воспалительного процесса, у 9 детей были изменены несколько маркеров одновременно. При этом у 13 (29,6%) детей имела место многоочаговая рецидивирующая форма первично-хронического остеомиелита (табл.17).

**Тяжесть течения хронического остеомиелита у пациентов с выявленными изменениями маркеров инфекционно-воспалительных и аутоиммунных процессов**

Пациент	Характер поражения скелета хроническим остеомиелитом	ААТ к дс-ДНК (N -20... +10)	ААТ к бета2-гликопротеину I (N -20... +10)	ААТ к Fc-Ig фрагменту (N -20... +10)
1	Многоочаговый позвоночника (C5, Th11, L3)	+23	+19	+17
2	Многоочаговый с поражением дистального отдела левой бедренной кости, проксимального и дистального отделов левой большеберцовой кости, левой пяточной кости, крестцово-подвздошного сочленения слева	+11	N	+28
3	Многоочаговый с поражением головки правой бедренной кости и левой большеберцовой кости	N	+14	+13
4	Многоочаговый с поражением правой плечевой кости и левой большеберцовой кости	-25	+29	N
5	Многоочаговый с поражением левой и правой лучевых костей, левой локтевой	N	N	+21
6	Многоочаговый с поражением S1, костей, образующих правую вертлужную впадину	N	N	+13
7	Многоочаговый с поражением подвздошных костей, сакроилеит справа.	N	N	+22
8	Тело левой подвздошной кости	N	N	+28
9	Шейка правой бедренной кости	N	N	+16
10	Дно правой вертлужной впадины	N	N	+13
11	Проксимальный отдел левой бедренной кости	N	N	+10
12	Нижняя треть левой большеберцовой кости	+16	N	N
13	Многоочаговый с поражением проксимальной и средней фаланги 4 пальца левой кисти.	N	-21	N
14	Средняя треть правой большеберцовой кости	N	+20	+26
15	Дистальный отдел левой бедренной кости (спицевой)	+12	N	-30 (иммунодефицитное состояние - ИДС)
16	Многоочаговый позвоночника (L1-2)	-21 (начальные признаки ИДС)	N	N
17	Многоочаговый позвоночника (Th6-Th10)	+ 16	N	+ 25
18	Многоочаговый с поражением обеих большеберцовых костей	N	+ 12	+ 15
19	Многоочаговый с поражением пяточной и таранной костей справа	N	N	+ 18
20	Многоочаговый с поражением эпифизов обеих бедренных костей	+ 17	N	+ 20
21	Верхняя треть правой большеберцовой кости	N	+ 13	N
22	Нижняя треть правой бедренной кости	N	N	+ 19

Как следует из таблицы № 17, у 9 из 22 детей имело место повышение содержания нескольких ААТ: у 8 детей – 2 показателей, у одного ребенка – повышение 3 показателей. Таким образом, тяжесть течения хронического остеомиелита у детей коррелирует с количеством маркеров системного воспаления и наличием иммунодефицитного состояния (снижение ААТ к Fc-Ig до -30 единиц). Исключение составляет пациент №15 с развитием хронического остеомиелита после банальной врачебной манипуляции (проведение спицы для налаживания системы скелетного вытяжения), которая при наличии ИДС привела к развитию хронического остеомиелита в месте прохождения спицы.

*Состояние органов желудочно-кишечного тракта у пациентов с хроническим остеомиелитом.* Общее состояние пищеварительной системы у пациентов с хроническим остеомиелитом в данной работе определялось по содержанию специфических ААТ.

Маркерами, отражающими состояние слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника, являются ААТ, направленные к антигенам (АГ) желудка (GaM-02) и тонкого кишечника (ItM-07). Изменения данных показателей характерны для воспалительных процессов в ЖКТ (гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка, функциональные нарушения ЖКТ с признаками дисбиоза кишечника). Состояние печени у детей с хроническим остеомиелитом оценивали по уровню ААТ к АГ печени: растворимые антигены (HeS-08) и белки мембран митохондрий гепатоцитов (НММР). При патологических процессах в паренхиме печени и нарушении гепатобилиарного тракта отмечено изменение содержания данных ААТ.

Среди обследованных детей изменение уровней ААТ к АГ органов и тканей ЖКТ выявлены у 24 (54,6%) пациентов (табл.18).

У всех 24 детей с измененными показателями ААТ к антигенам органов и тканей ЖКТ в анамнезе имелись различные заболевания соответствующих отделов пищеварительной системы: у 8 из 15 детей с повышенным содержанием ААТ к АГ тонкого кишечника выявлена также дискинезия желчевыводящих

путей, что свидетельствует о нарушении пищеварительной функции верхних отделов кишечника в связи с нарушением поступления желчи.

Таблица № 18

Количество пациентов, имеющих отклонения в содержании ААТ к АГ органов и тканей ЖКТ (n=44)

Параметр	Результат (в условных единицах) (N -20... +10)	Количество человек	%
ААТ к GaM-02 (мембранный антиген клеток стенки желудка)	> +10	6 чел.	13,6%
	< - 20*	1 чел.	2,3%
ААТ к ItM-07 (мембранный антиген клеток стенки тонкого кишечника)	> +10	15 чел.	34,1%
	< - 20	4 чел.	9%
ААТ к HeS-08 (мембранный антиген гепатоцитов)	> +10	3 чел.	6,8%
	< - 20	0	0
ААТ к HMMP (цитоплазматический антиген гепатоцитов)	> +10	6 чел.	13,6%
	< - 20	0	0

\* - низкий уровень органных ААТ указывает на нарушение клиренса (удаления) продуктов апоптоза из органов.

При усилении тяжести течения заболеваний ЖКТ увеличивалось число измененных показателей ААТ к АГ желудочно-кишечного тракта. Так у одного ребенка с ХГД и лямблиозом были повышены 3 показателя (ААТ к GaM-02, ItM-07, HMMP), у 8 детей, имевших несколько заболеваний ЖКТ (нарушения билиарной системы печени и функциональные нарушения кишечника (дисбиоз), нарушения билиарной системы печени и паразитоз), были изменены 2 показателя. Отмечено, что уровень ААТ коррелирует с уровнем обсемененности кишечника патогенной микрофлорой.

У 73% детей с хроническим остеомиелитом выявлены нарушения ЖКТ, которые могут протекать с разной степенью тяжести, что отражается в количестве измененных маркеров. Уровень специфических ААТ позволял оценивать общее состояние пищеварительной системы, что может быть использовано в качестве скринингового метода для раннего выявления сопутствующих заболеваний ЖКТ до назначения комплексного "традиционного" лабораторно-инструментального обследования (расширенная биохимия крови, гастроскопия, УЗИ).

**Состояние дыхательной системы у пациентов с хроническим остеомиелитом.** Общее состояние дыхательной системы у пациентов с

хроническим остеомиелитом в данной работе определялось по содержанию специфических ААТ.

ААТ, отражающие состояние легочной ткани, направлены к ряду растворимых (LuS-0.6) и мембранных (LuM-0.2) АГ паренхимы легких. Увеличение содержания данных ААТ обнаруживается при воспалительных процессах верхних и нижних дыхательных путей.

Среди обследованных детей изменение уровней ААТ к АГ ткани легких выявлены у 17 (38,6%) пациентов (табл.19).

Таблица № 19

Количество пациентов, имеющих отклонения в содержании ААТ к АГ ткани легких (n=44)

Параметр	Результат (в условных единицах) (N -20... +10)	Кол-во человек	%
ААТ к LuM-02 (мембранный антиген клеток эндотелия альвеол)	> +10	11 чел.	25%
	< - 20	2 чел.	4,6%
Ауто-АТ к LuS-06 (цитоплазматический антиген клеток эндотелия альвеол)	> +10	4 чел.	9,1%
	< - 20	1 чел.	2,3%

При клиническом анализе выявлено, что из 44 пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей у 14 отмечалось увеличение содержания ААТ к паренхиме лёгких, что может указывать на более тяжёлое течение ЗВДП, причем у одного пациента с ХТБ были повышены оба маркера одновременно. У 27 пациентов без изменений содержания специфических ААТ к ткани легкого, отмечено более легкое течение ЗВДП.

У всех 14 детей с повышенным уровнем ААТ к АГ ткани легких отмечены частые ЗВДП (4 и более раз в год), у 12 детей – хронический тонзиллит. При посевах из зева у 9 из 14 детей выявлены патогенные (*Str. pneumoniae*) и условно-патогенные (*S. aureus*, *Str. spp* и др.) микроорганизмы в больших количествах.

У детей с хроническим остеомиелитом в большинстве случаев (83,8%) отмечены заболевания верхних и нижних дыхательных путей, которые могут протекать с разной степенью тяжести, коррелирующие с уровнем органотропных ААТ к АГ легких. При повышенном уровне ААТ к АГ лёгких можно

прогнозировать более тяжёлое течение ЗВДП, которые могут неблагоприятно влиять на хронический воспалительный процесс в костной ткани.

**Состояние сердечнососудистой системы у пациентов с хроническим остеомиелитом.** Общее состояние сердечнососудистой системы у пациентов с хроническим остеомиелитом в данной работе определяли по содержанию специфических ААТ. Маркерами ранней диагностики изменений со стороны сердечнососудистой системы являются ААТ к мембранному антигену кардиомиоцитов (СоМ-02), к АГ проводящей системы сердца (бета-1-адренорецепторам), к мембранному антигену тромбоцитов (TrM-03), к цитоплазматическому антигену клеток эндотелия сосудов (ANCA). Повышение продукции ААТ СоМ-02 может указывать на изменения в мышце сердца, повышение продукции ААТ к бета-1-адренорецепторам – на нарушения в проводящей системе сердца, повышение продукции ААТ к TrM-03 – на изменение в свертывающей системе крови. Повышение продукции ААТ к ANCA может являться признаком изменений стенки сосудов различного генеза.

Среди обследованных детей отклонения уровня ААТ к АГ сердца и сосудов выявлены у 21 (47,7%) пациента (табл. 20).

Таким образом, из 44 обследованных детей, у 21 (47,7%) выявлены изменения в содержании ААТ к АГ сердечнососудистой системы: у троих из них отклонения выявлены по 3 показателям, у пятерых – по 2 показателям одновременно.

Таблица № 20

Количество пациентов, имеющих отклонения в уровне ААТ к АГ сердца и сосудов (n=44)

Параметр	Результат (в условных единицах) (N -20... +10)	Кол-во человек	%
ААТ к СоМ-02 (мембранный антиген кардиомиоцитов)	> +10	10чел.	22,7%
	< - 20	4 чел.	9,1%
ААТ к в1-адренорецепторам сердца	> +10	3 чел.	6,8%
	< - 20	4 чел.	9,1%
ААТ к TrM-03 (мембранный антиген тромбоцитов)	> +10	3чел.	6,8%
	< - 20	1 чел.	2,3%
ААТ к ANCA (цитоплазматический антиген клеток эндотелия сосудов)	> +10	7 чел.	15,9%
	< - 20	2 чел.	4,6%

Из представленных данных следует, что у детей с хроническим остеомиелитом отмечается высокая частота изменений со стороны сердечнососудистой системы, что требует дополнительного обследования и наблюдения у кардиолога.

**Состояние эндокринной системы у пациентов с хроническим остеомиелитом.** Общее состояние органов эндокринной системы у пациентов с хроническим остеомиелитом в данной работе определялось по содержанию специфических ААТ к инсулину, рецепторам инсулина, тиреоглобулину и рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ), клеткам надпочечников.

**Оценка состояния поджелудочной железы.** Проведено определение уровня сывороточных ААТ к инсулину и инсулиновым рецепторам. Данный подход позволяет выявлять предрасположенность к сахарному диабету (СД) 1 типа (повышение ААТ к инсулину) и СД 2 типа: нарушение уровня ААТ к рецепторам инсулина.

Повышение ААТ к инсулину при патологии поджелудочной железы свидетельствует о вовлечении в процесс бета-клеток островков Лангерганса, что впоследствии приводит к развитию инсулинозависимого сахарного диабета. Среди обследованных детей изменение уровня ААТ к инсулину и рецепторам инсулина выявлено у 24 (54,6%) пациентов (табл.21).

Таблица № 21

Количество пациентов, имеющих отклонения в содержании ААТ к инсулину и его рецепторам (n=44)

Параметр	Результат (в условных единицах) (N -20... +10)	Количество человек	%
ААТ к инсулину	> +10	16 чел.	36,4%
	< - 20	3 чел.	6,8%
ААТ к рецепторам инсулина	> +10	7 чел.	15,9 %
	< - 20	3 чел.	6,8%

Из 24 пациентов с измененным содержанием ААТ к инсулину и его рецепторам нарушения в поджелудочной железе отмечены у 18 (75%) больных. При УЗ-диагностике выявлены изменения в паренхиме поджелудочной железы у

13 (54,2%) детей, у шестерых – диагностирован хронический панкреатит, у двух детей – нарушение толерантности к глюкозе.

Наличие нарушений в работе поджелудочной железы усугубляет течение хронических заболеваний ЖКТ, что в свою очередь негативно сказывается на течении хронического остеомиелита у детей.

В связи с этим все дети с измененными уровнями ААТ к инсулину и его рецепторам находятся в "группе риска" по развитию хронического панкреатита, сахарного диабета и подлежат наблюдению у эндокринолога.

**Оценка состояния щитовидной железы.** Оценка состояния щитовидной железы в данной работе осуществлялась при помощи определения сывороточного содержания ААТ к тиреоглобулину и рецепторам ТТГ. Данный подход позволяет выявить имеющиеся или начинающиеся патологические изменения в щитовидной железе (аутоиммунного, инфекционного или токсического генеза).

Среди обследованных детей изменения уровней ААТ к тиреоглобулину и рецепторам ТТГ выявлены у 12 (27,3%) пациентов (табл.22).

Таблица № 22

Количество пациентов, имеющих отклонения в содержании ААТ к тиреоглобулину и рецепторам ТТГ (n=44)

Параметр	Результат (в условных единицах) (N -20... +10)	Количество человек	%
ААТ к тиреоглобулину	> +10	8 чел.	18,2 %
	< - 20	3 чел.	6,8 %
ААТ к рецепторам ТТГ	> +10	1 чел.	2,3%
	< - 20	0	0

Все дети с выявленными изменениями уровней ААТ к тиреоглобулину и рецепторам ТТГ должны быть направлены на консультацию к эндокринологу.

**Оценка состояния надпочечников.** Оценка состояния надпочечников у детей с хроническим остеомиелитом имеет большое значение, поскольку гормоны коры надпочечников участвуют в регуляции противовоспалительного ответа организма.

Определение сывороточного содержания ААТ к специфическому антигену клеток надпочечников (AdrM-D/C-0) предназначено для выявления имеющихся или начинающихся патологических изменений в надпочечниках (аутоиммунного, токсического или инфекционного генеза).

Среди обследованных детей изменения уровней ААТ к данному антигену надпочечников выявлены у 7 (15,9%) пациентов (табл.23).

Таблица № 23

Количество пациентов, имеющих отклонения содержания ААТ к ААГ клеток надпочечников (n=44)

Параметр	Результат (в условных единицах) (N -20... +10)	Количество человек	%
ААТ к AdrM-D/C-0 (мембранный антиген клеток мозгового вещества надпочечников)	> +10	4 чел.	9,1%
	< - 20	3 чел.	6,8%

Всем пациентам с измененным уровнем ААТ к АГ надпочечников рекомендована консультация эндокринолога.

**Состояние мочеполовой системы у пациентов с хроническим остеомиелитом.** Общее состояние мочеполовой системы у пациентов с хроническим остеомиелитом в данной работе определялось по содержанию специфических ААТ.

Маркерами, отражающими состояние паренхимы почек, являются аутоантитела к цитоплазматическим (KiS-07) и мембранным (KiM-05) антигенам почек. Повышение их продукции указывает на наличие повреждений паренхимы почек, как правило, воспалительного, сосудистого или механического происхождения (табл. 24).

Количество пациентов, имеющих отклонения содержания  
ААТ к АГ паренхимы почек (n=44)

Параметр	Результат (в условных единицах) (N -20... +10)	Количество человек	%
ААТ к KiM-05 (мембранный антиген клеток клубочков почек)	> +10	7 чел.	15,9%
	< - 20	1 чел.	2,3%
ААТ к KiS-07 (цитоплазматический антиген клеток клубочков почек)	> +10	3 чел.	6,8%
	< - 20	0	0

Как видно из таблицы №24, среди обследованных детей изменения уровней ААТ к АГ паренхимы почек выявлены у 11 (25%) пациентов. Всем пациентам с отклонениями в уровне соответствующих ААТ в качестве скрининга выполнен общий анализ мочи: у 6 из них выявлены отклонения от референтных значений, рекомендована консультация уролога.

**Оценка состояния предстательной железы.** Определение сывороточного содержания ААТ к специфическому мембранному антигену клеток простаты и сперматозоидов Spr-0.6 позволяет выявить изменения в предстательной железе аутоиммунного, инфекционного или токсического генеза.

Среди обследованных детей изменение уровней ААТ к мембранному антигену клеток простаты и сперматозоидов Spr-0.6 выявлены у 5 (11,4%) пациентов (табл. 25).

Таблица № 25

Количество пациентов, имеющих отклонения содержания  
ААТ к АГ клеток простаты (n=44)

Параметр	Результат (в условных единицах) (N -20... +10)	Количество человек	%
ААТ к Spr-06 (мембранный антиген, общий для клеток простаты и сперматозоидов)	> +10	4 чел.	9,1%
	< - 20	1 чел.	3,2%

У 3 детей при обследовании выявлены заболевания мочеполовой системы (хламидиоз, нефропатия). Проведено специфическое лечение у уролога.

Всем пациентам с отклонениями в содержании соответствующих ААТ рекомендована консультация эндокринолога и уролога, с целью диагностики возможной патологии предстательной железы и репродуктивной системы.

**Состояние нервной системы у пациентов с хроническим остеомиелитом, определяемое по содержанию специфических ААТ.** Для оценки общего состояния нервной системы определялось сывороточное содержание нейротропных ААТ к трофическому фактору серотонинергических нейронов (белкам S100), специфическому белку астроцитов (GFAP) и основному белку миелина (ОБМ). Изменение содержания ААТ к S100 характерно для лиц с нарушениями эмоционального статуса (проявляются фобиями, депрессивными состояниями, гиперактивностью и др.). Изменение содержания ААТ к GFAP характерно для изменений в глии, возможны нарушения водно-электролитного баланса в ЦНС. Изменение содержания ААТ к ОБМ может быть связано с дисцитами, радикулопатиями, нейропатиями, грыжами межпозвоночных дисков.

Среди обследованных детей изменение уровней нейротропных ААТ выявлено у 23 (52,3%) пациентов (табл. 26).

Таблица № 26

Количество пациентов, имеющих отклонения содержания нейротропных ААТ (n=44)

Параметр	Результат (в условных единицах) (N -20... +10)	Количество человек	%
ААТ к S100 (белок-регулятор)	> +10	11 чел.	25 %
	< - 20	2 чел.	4,6 %
ААТ к GFAP (белок филаментов астроцитов)	> +10	14 чел.	31,8%
	< - 20	4 чел.	9,1 %
ААТ к ОБМ (белок миелиновых оболочек аксонов)	> +10	4 чел.	9,1 %
	< - 20	0	0

Наиболее выраженные взаимосвязи отмечены между измененным уровнем ААТ к S100 и психо-эмоциональными состояниями обследуемых пациентов. У 10 из 13 детей с измененными значениями ААТ к белку S100 выявлены изменения эмоционального статуса: астеническое расстройство – 4, послеоперационные

невротические реакции – 2, невроз – 1, гиперактивность – 2, эмоциональная лабильность – 1.

Все пациенты с измененным уровнем ААТ к АГ нервной системы были направлены на консультацию к неврологу.

Таким образом, в данной работе использованы новые биомаркеры (ААТ) при оценке состояния иммунной системы у детей с хроническим остеомиелитом. Анализ результатов исследования позволяет рассматривать хронический воспалительный процесс костной ткани не как изолированную патологию, а как комплексную проблему, в которую вовлечены основные органы и системы ребёнка (пищеварительная, дыхательная, сердечнососудистая, эндокринная и т.д.). Оценка аутоиммунитета способствует ранней диагностике патологий различных органов и систем, поддерживающих хронический воспалительный процесс в костной ткани, что необходимо для своевременного комплексного лечения хронического остеомиелита и предотвращения рецидивов. Данный подход был использован в практической деятельности для разработки комплексного лечения и реабилитации детей с ХОМ.

### **3.4. Алгоритм диагностики бактериально-вирусной инфекции при хроническом остеомиелите**

С целью оптимизации процесса диагностики сопутствующих хронических инфекционных заболеваний и для выявления дополнительных звеньев патогенеза хронического остеомиелита у детей нами разработан следующий алгоритм:

1. Жалобы;
2. Анамнез заболевания;
3. Анамнез жизни: беременность, роды, раннее развитие, выявление признаков ВИДС:
  - заболевания верхних и нижних дыхательных путей (частые ОРВИ, частые обострения ангины, хронического тонзиллита, хронического фарингита, хронического гайморита, хронического синусита, хронического ларингита, лимфаденопатия);
  - заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональные нарушения желчевыводящей системы, хронический холецистит);
  - функциональные нарушения кишечника (дисбиоз), паразитоз;
4. Наследственность;
5. Аллергоанамнез;
6. Осмотр: носоглотка, пальпация лимфоузлов, пальпация живота с определением размеров печени и селезенки, перкуссия и аускультация легких;
7. Инструментальная диагностика:
  - а) рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография пораженного сегмента скелета (по показаниям);
  - б) УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы (по показаниям);
8. Лабораторная диагностика:

а) клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение различных гормонов в сыворотке крови и др. (по показаниям);

б) общий анализ мочи;

с) диагностика бактериально-вирусной инфекции:

- диагностика бактериальной инфекции (посев отделяемого носоглотки, посев кала, посев мочи - по показаниям, определение уровня антител классов G и M к гельминтам, лямблиям, йерсиниям, шигеллам - по показаниям);
- диагностика внутриклеточной инфекции (определение антител классов G и M к *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*);
- диагностика вирусной инфекции (ПЦР крови и/или отделяемого зева на наличие ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1,2,6 типов, определение уровня антител класса M и G к ВЭБ - капсидные, ядерные, ранние, к ЦМВ, ВПГ 1,2,6 типов);
- диагностика паразитозов (кал на яйца глистов, гистологическая копрология) - по показаниям;
- диагностика гиперчувствительности замедленного типа к продуктам питания – по показаниям;
- оценка гуморального звена иммунитета: определение основных классов иммуноглобулинов (A, M, G, E);
- оценка аутоиммунитета: определение уровня аутоантител к органам и системам.

Предложенный алгоритм диагностики бактериально-вирусной инфекции позволил не только своевременно диагностировать сопутствующие заболевания при хроническом остеомиелите, но и выявить различную патогенную микрофлору, а также назначить и проводить комплексное лечение с учетом выявленных патологических состояний.

## ГЛАВА IV

### ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Различные как консервативные, так и оперативные методы лечения применены ко всем 122 пациентам. При лечении больных с хроническими воспалительными процессами костной ткани является обязательным определение характера микрофлоры патологического очага и её чувствительности к антибиотикам. Однако у пациентов с первично-хроническим остеомиелитом, как правило, не бывает свищевых ходов, поэтому единственной возможностью установить наличие возбудителя является микробиологическое исследование операционного материала.

#### 4.1. Микрофлора очагов хронического остеомиелита у детей

Исследования проводились микробиологической лабораторией ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (руководитель д.м.н. Т.Я. Пхакадзе).

Микробиологическое исследование операционного материала выполнялось всем пациентам, которым проводилось оперативное вмешательство – всего 90 человек.

При наличии свищевой формы остеомиелита в ходе предоперационной подготовки в 2 случаях выполнено микробиологическое исследование отделяемого свища.

В послеоперационном периоде в 3 случаях выполнялись посевы раневого отделяемого и в 1 случае – отделяемого дренажей.

Микрофлора из очага остеомиелита была выявлена у 28 (31%) пациентов. Из них у 18 человек был первично-хронический остеомиелит с наличием одного очага, у 6 – первично-хронический многоочаговый остеомиелит, у 4 – посттравматический хронический остеомиелит. Частота высеваемости различных видов возбудителей представлена на рисунке 19.

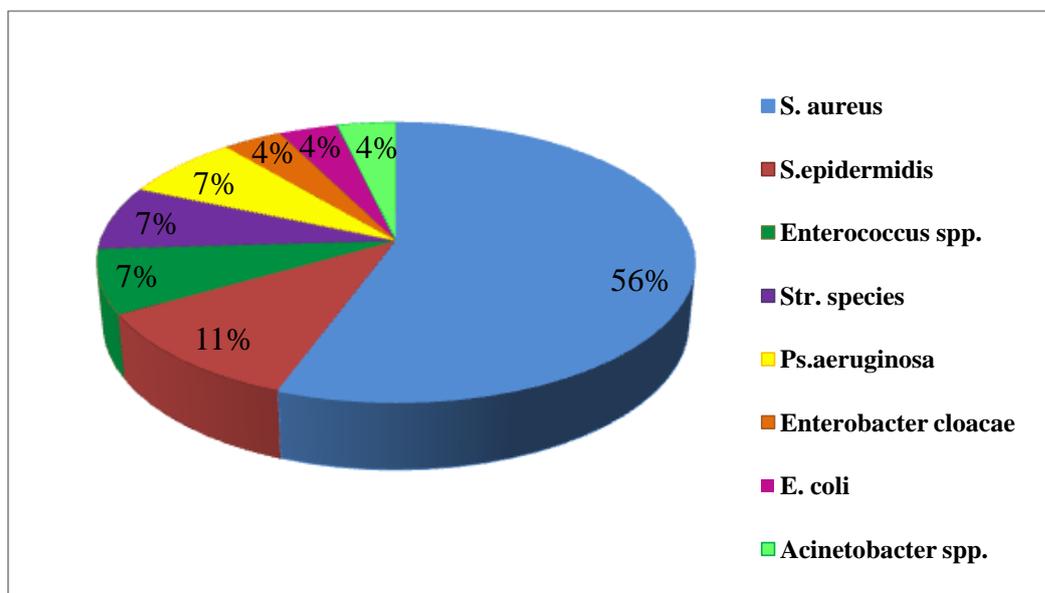


Рис. 19. Частота высеваемости микроорганизмов из очага хронического остеомиелита у детей (n=28)

Как видно из представленного рисунка № 19, наиболее часто в посевах встречался золотистый стафилококк. При этом резистентный штамм был получен только в 1 случае, остальные оказались чувствительными к основному спектру антибиотиков. В 1 одном случае был выявлен резистентный штамм *S. epidermidis*.

Ассоциация микроорганизмов из очага первично-хронического остеомиелита выявлена в 1 случае: *S. aureus* + *Enterococcus spp.*

В 1 случае произошла смена возбудителя в процессе лечения ребёнка. При микробиологическом исследовании операционного материала пациента с посттравматическим остеомиелитом был получен *S. aureus*. Далее пациенту была установлена система приточно-отточного дренирования. Проводился микробиологический контроль отделяемого дренажей, через 11 дней в посевах отделяемого дренажей был выявлен *Ps. aeruginosa*, что потребовало смены антибактериального препарата с учетом чувствительности микроорганизма.

Всем пациентам в послеоперационном периоде проводилась системная антибактериальная терапия с учетом микробиологического исследования. Если

при посевах возбудителя выявить не удавалось, предпочтение отдавалось антибактериальным препаратам с широким спектром действия.

Индивидуальный подбор антибактериального препарата, входящего в состав "КоллапАна", был затруднен в связи с отсутствием свищевых ходов у всех обследованных пациентов. Поэтому предпочтение отдавалось линкомицину или гентамицину, так как они наиболее остеотропны.

#### **4.2. Консервативное лечение детей с хроническим остеомиелитом**

Консервативное лечение детей с хроническим остеомиелитом направлено на лечение имеющихся сопутствующих хронических заболеваний. Тактика лечения заключалась в направлении ребёнка к профильному специалисту с дальнейшей реабилитационной терапией, направленной на снижение частоты рецидивов, увеличение периода ремиссии основного заболевания и сопутствующих соматических патологий.

Для комплексного консервативного лечения пациентов с хроническим остеомиелитом нами разработана схема, включающая следующие этапы:

1. Лечение бактериальной внеклеточной инфекции;
2. Лечение бактериальной внутриклеточной инфекции;
3. Лечение вирусной инфекции;
4. Нормализация функции желудочно-кишечного тракта;
5. Лечение хронических заболеваний других органов и систем у профильных специалистов.

В ряде случаев этапность лечения зависела от активности того или иного процесса. Если на момент диагностики выявлялся активный вирусный процесс, то лечение начиналось с него, а потом проводилось лечение бактериальной инфекции и восстановление нормального функционирования органов желудочно-кишечного тракта.

Учитывая длительный характер бактериально-вирусного инфекционного процесса, после основного курса лечения проводилась реабилитационная метаболитная и профилактическая терапия.

**Лечение бактериальной внеклеточной инфекции у детей с хроническим остеомиелитом.** Наиболее часто у детей с хроническим остеомиелитом встречались заболевания верхних и нижних дыхательных путей (83,8%), среди которых хронический тонзиллит встречался у 63,5% детей. Лечение заболеваний дыхательных путей проводилось у ЛОРа.

*Особенности лечения хронического тонзиллита у детей с ХОМ.* Лечение хронического тонзиллита антибактериальными препаратами в нашей стране рекомендовано только при обострении, в остальных случаях назначают местную терапию. Однако в последнее время увеличилось количество пациентов с "безангинной" формой хронического тонзиллита, которая, тем не менее, характеризуется всеми осложнениями, присущими форме с ангинами (Мальцева, 2010, Гринчук О. Н., 2011). Таким образом, обнаружение у пациентов с хроническим тонзиллитом патогенной и/или избыточного количества условно-патогенной флоры, особенно стрептококков, требует проведения системной антибактериальной терапии.

У 58 (78,4%) детей с хроническим остеомиелитом при посевах выделена патогенная флора и/или избыточный рост условно-патогенной флоры. Во всех случаях нами проводилась антибиотикотерапия с учетом чувствительности микроорганизмов, дозировка подбиралась с учетом возраста ребенка, продолжительность курса составляла 5-10 дней в зависимости от антибактериального препарата. У 41 (55,4%) пациента применялись антибактериальные препараты из группы полусинтетических пенициллинов с ингибиторами бета-лактамаз (амоксциллин + клавулановая кислота в возрастных дозировках) в течение 10 дней. У остальных детей выявленные бактерии были нечувствительны к антибиотикам этой группы либо у ребенка была аллергическая реакция на пенициллиновый ряд антибактериальных препаратов. При наличии в

ассоциации *Pseudomonas aeruginosa* (5 детей) и *Enterobacter cloacae* (5 детей) назначались цефалоспорины III поколения для парентерального введения (цефтриаксон из расчета 50мг/кг/сут в/м в 2 введения). Так же цефалоспорины III поколения были назначены при обнаружении в посеве трехкомпонентной ассоциации (*Staphylococcus aureus* + *Streptococcus pyogenes* + *Streptococcus species*) у ребёнка с хроническим тонзиллитом, хроническим бронхитом и увеличением поднижнечелюстных и околоушных лимфатических узлов до размера 1,5-2см. Пациентам, у которых в посеве выявлялись колонии *Neisseria* (3 ребенка), *Haemophilus influenzae* (3 ребенка) и *Streptococcus pyogenes* (13 детей), назначались антибактериальные препараты семейства макролидов (джозамицин из расчета 40мг/кг/сут, разделенные на 3 приема), длительность курса 5 дней.

Пациентам параллельно с введением антибиотиков была назначена местная терапия: орошение зева и миндалин растворами антисептиков (октенисепт, мирамистин, хлоргексидин) 4 раза в день 5-10 дней, таблетки для рассасывания Имудон 4-6 раз в день 10 дней и курс пробиотиков, которые назначали во время курса антибиотиков через 2-4 часа после их приема 3 раза в день, а затем за 30 минут до или 60 минут после еды 3 раза в день на протяжении месяца.

Проведение антибиотикотерапии, как правило, сочеталось с назначением иммуномодулятора Полиоксидония, который оказывает детоксикационный эффект и потенцирует действие антибактериальных препаратов. Курс лечения, согласно инструкции: ректальные суппозитории 6 мг по 1 супп. 1 раз в сутки 10 дней ежедневно или лиофилизат для приготовления раствора парентерально в дозе 3 мг через день курсом 5 инъекций.

Повторные посеы из зева после окончания лечения выполнялись в сроки от 3 до 6 недель. Микробный пейзаж изменился у 6 (10,3%) пациентов (табл.27).

Результаты посева из зева у детей с ХОМ при изменении микробного пейзажа  
(n=6)

Пациент период	1	2	3	4	5	6
Результаты посева из зева до лечения	H.influenzae 10 <sup>4</sup> S. aureus 10 <sup>5</sup> Str. species 10 <sup>6</sup>	S. aureus 10 <sup>5</sup> Str. pneumoniae 10 <sup>6</sup> E. cloacae 5x10 <sup>3</sup>	S. aureus 5x10 <sup>6</sup> Str.species 5x10 <sup>6</sup>	Str. pneumoniae 5x10 <sup>6</sup>	Str. species 10 <sup>6</sup>	S. aureus 10 <sup>4</sup> Str. pneumoniae 10 <sup>7</sup>
Результаты посева из зева после лечения	S. aureus 5x10 <sup>3</sup> Str. species 5x10 <sup>6</sup>	S. aureus 10 <sup>2</sup>	S. aureus 10 <sup>4</sup> Str.viridans 10 <sup>6</sup>	S. aureus 5x10 <sup>3</sup> Str. species 10 <sup>7</sup>	S. aureus 10 <sup>3</sup> Str. pneumoniae 10 <sup>6</sup>	Str. species 10 <sup>7</sup>

Как показано в таблице № 27, в большинстве случаев агрессивная патогенная флора сменилась избыточным ростом условно-патогенных микроорганизмов, что можно считать удовлетворительным результатом лечения, требующим долечивания с учетом чувствительности выявленных бактерий.

Пациентам, у которых после курса антибиотикотерапии произошла смена микробного пейзажа зева, был назначен повторный курс антибиотиков с учетом чувствительности. 4 детям после курса амоксициллина с клавулановой кислотой был назначен препарат из группы макролидов на 5 дней, еще 1 ребёнку антибиотик макролидового ряда в возрастной дозировке курсом на 5 дней был назначен после цефалоспорино III поколения. Одному ребёнку повторно был назначен препарат макролидового ряда в возрастной дозировке, при этом курс лечения увеличился до 10 дней.

После окончания антибактериальной терапии назначали бактериофаги (пиокомплексный поливалентный бактериофаг, секстафаг) 3 раза в день курсом по 10 дней ежемесячно на протяжении 2-3 месяцев.

Лечение хронических заболеваний нижних дыхательных путей (хронический бронхит, хронический трахеобронхит) проводилось у ЛОР после выявления этиологического фактора (возбудителя).

**Лечение внутриклеточной инфекции у детей с хроническим остеомиелитом.** Внутриклеточная инфекция (*Ch. trachomatis*, *Ch. pneumoniae*, *Myc. hominis*, *Myc. pneumoniae*) выявлена у 9 (12,2%) детей из 74. Лечение проводилось антибактериальным препаратом из группы макролидов (джозамицин) в дозировке 40 мг/кг массы тела в сутки, разделенные на 3 приема, курсом 7-10 дней. Для элиминации *Mycoplasma pneumoniae* во всех случаях (5 детей) достаточно было проведения 1 курса антибиотикотерапии, так же в одном случае инфицирования *Mycoplasma hominis* одного курса макролидов оказалось достаточно для элиминации инфекции.

Детям, инфицированным *Chlamydia trachomatis*, потребовалось 3 курса макролидов с интервалом в 6 месяцев для элиминации инфекции. Причем каждый раз подъем антител (IgG) к *Chlamydia trachomatis* сопровождался жалобами со стороны очага хронического остеомиелита (боли, локальная гипертермия и легкая гиперемия), после курса антибиотикотерапии жалобы купировались.

Схожую картину мы наблюдали у детей, инфицированных *Mycoplasma hominis*, которым также потребовалось 3 курса антибиотикотерапии макролидами для элиминации инфекции: повышение титра антител к внутриклеточным микроорганизмам сопровождалось появлением болевого синдрома в области очага хронического остеомиелита и субфебрилитетом (до 37,1°), а проведение курса антибиотикотерапии купировало жалобы и снижало титр антител к *Mycoplasma hominis*.

Всем пациентам совместно с антибактериальной терапией назначался иммуномодулятор КИП-ферон, состоящий из комбинации рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2 и комплексного иммунобиологического препарата, содержащего иммуноглобулины основных трех классов G, A, M. Препарат применялся в свечах по 1 суппозиторию 1 раз в сутки 10 дней.

**Лечение хронической герпесвирусной инфекции у детей с хроническим остеомиелитом.** В нашем исследовании АТ к ВГГ были обнаружены у 43 (58,1%) детей из 74 обследованных, причем у 4 пациентов ВГГ были выделены также из соскобов со слизистой зева и миндалин методом ПЦР.

Лечение детей до 12 лет проводилось противовирусным препаратом ацикловир в дозировке 20мг/кг х 4 раза в сутки 10 дней, затем 20мг/кг х 2 раза в сутки 10 дней.

Детям старше 12 лет назначался валацикловир по 500мг х 2 раза в сутки 10 дней, затем 500 мг х 1 раз в сутки 10 дней. Несмотря на то, что в России отсутствуют клинические данные использования валацикловира у детей, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration - FDA) рекомендует это противовирусное средство в качестве лечения Herpes Labialis у детей с 12 лет (по 1 гр х 2 раза в день), а для лечения ветряной оспы – с 2-х лет (20мг/кг х 3 раза в день 5 дней), что говорит о безопасности лекарственного препарата для детей. Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency (EMA)) рекомендует валацикловир детям с 12 лет для лечения герпесной инфекции по 500мг х 2 раза в сутки до 10 дней.

Одновременно с приемом противовирусных препаратов назначалась иммунную терапию в виде интерферонов в свечах (ректально): Виферон, Генферон в возрастной дозировке по 1 суппозиторию 2 раза в сутки 10 дней.

**Лечение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с хроническим остеомиелитом.** У 54 (73%) детей с хроническим остеомиелитом имелись заболевания желудочно-кишечного тракта: заболевания гепатобилиарной системы выявлено у 36 (48,6%) детей, среди них дисфункциональные расстройства желчевыводящей системы – 29 (39,2%), хронический холецистит – 4 (5,4%), реактивный гепатит – 3 (4%). Далее по распространенности следуют: хронический панкреатит – у 14 (18,9%), хронический гастродуоденит – у 9 (12,2%), хронический гастрит – у 7 (9,5%), хронический эзофагит – у 3 (4%), хронический колит – у 1 (1,4%) ребенка.

Лечение вышеуказанных хронических заболеваний ЖКТ у детей с ХОМ проводилось у гастроэнтеролога.

**Лечение хронического гастрита у детей с ХОМ.** Хронический гастрит был диагностирован у 7 детей из 74 (9,5%), еще у 9 (12,2%) – хронический гастродуоденит. Антитела к *Helicobacter pylori* выявлены только у 2 детей, которым под наблюдением гастроэнтеролога была проведена эрадикация по схеме: амоксициллин +клавулановая кислота (амоксиклав) 25мг/кг х 2 раза в день 7 дней, нифурател (макмирор) по 15 мг/кг 2 раза в день 7 дней, омепразол 20 мг 1 раз в день. Остальным детям назначена диета (стол №1 по М.И. Певзнеру с учетом индивидуальной гиперчувствительности к продуктам питания, соблюдение регулярности приема пищи с частотой не реже 4 раз в день, последний прием пищи не позднее 19.00, противопоказаны большие перерывы между едой, переедание и сухоедение). По показаниям при нарушении диеты или режима питания назначались антациды (альмагель, фосфалюгель, ренни), антипептические препараты (сукральфат), прокинетики (домперидон, сульпирид), антисекреторные препараты (фамотидин, омепразол). Все лечение и последующее диспансерное наблюдение проводилось у гастроэнтеролога.

**Лечение заболеваний билиарного тракта у детей с ХОМ.** У 29 (39,2%) из 74 обследованных детей выявлены дисфункциональные расстройства желчевыводящей системы по гипотоническому типу с перегибом желчного пузыря, 4 (5,4%) случая хронического холецистита и 2 случая дисхолии. Хронический холецистит в двух случаях сопровождался дискинезией по гипотоническому типу и перегибом желчного пузыря, а в двух других функция желчевыведения не была нарушена. Дисхолия была обусловлена неоднородной хлопьевидной желчью. Пациентам была назначена диета (стол №5 по М.И.Певзнеру с частыми приемами пищи, соблюдением режима питания (фиксированное время), с учетом индивидуальной гиперчувствительности к продуктам питания), желчегонные препараты по показаниям в возрастных дозировках (холеретики (Холосас, Флакумин) и холекинетики (дротаверин), желчегонные сборы).

Нормализация работы желудочно-кишечного тракта включала также устранение дисбиоза кишечника путем назначения антибиотиков с учетом чувствительности микрофлоры в посевах кала и пробиотиков по показаниям, лечение гельминтозов, диетотерапия с учетом индивидуальной гиперчувствительности к продуктам питания.

У 51 (86,4%) из 59 обследованных детей был выявлен дисбиоз кишечника различной степени выраженности.

**Лечение детей с ХОМ и I степенью дисбиоза кишечника.** Дети с I степенью дисбиоза кишечника (20 человек) не нуждались в лечении антибиотиками и бактериофагами, 12 (60%) из них получали системные антибактериальные препараты в связи хроническим тонзиллитом и выявленной при посевах из зева патогенной флорой в больших количествах. Всем детям были назначены пробиотики (живые или лиофилизированные лакто- и бифидобактерии) в возрастных дозировках за 30 минут до или через 60 минут после еды 3 раза в день в течение месяца.

**Лечение детей с ХОМ и II степенью дисбиоза кишечника.** Из 14 детей со II степенью дисбиоза кишечника 11 (78,6%) человек получали антибактериальную терапию по поводу хронического тонзиллита и выявленной при посевах из зева патогенной флорой в больших количествах (10 пациентов) или внутриклеточной инфекции (1 пациент). Всем детям этой группы также были назначены пробиотики (живые или лиофилизированные лакто- и бифидобактерии) в возрастных дозировках за 30 минут до или через 60 минут после еды 3 раза в день в течение 1-3 месяцев в зависимости от результатов контрольных исследований.

**Лечение детей с ХОМ и III степенью дисбиоза кишечника.** Детям с III степенью дисбиоза кишечника показано назначение бактериофагов для коррекции микрофлоры кишечника, 13 (76,5%) из 17 получали антибиотики по поводу хронического тонзиллита и выявленной при посевах из зева патогенной флорой в больших количествах (10 пациентов) или наличия внутриклеточной инфекции (3 пациента). Четырем детям, не принимавшим ранее антибактериальных препаратов, с учетом чувствительности выделенных микроорганизмов был

назначен секстафаг 20 мл х 3 раза в день 12 дней. Еще одному ребенку, у которого после курса антибиотикотерапии при повторном посеве кала сохранялся избыточный бактериальный рост толстого кишечника, был назначен пиовалентный бактериофаг 20 мл х 2 раза в день 10 дней, затем 10 дней перерыв и еще один курс. Всем детям этой группы были назначены пробиотики (живые или лиофилизированные лакто- и бифидобактерии) в возрастных дозировках за 30 минут до или через 60 минут после еды 3 раза в день в течение 3 месяцев.

**Лечение гельминтозов у детей с ХОМ.** Инвазия гельминтов выявлена у 22 (29,7%) из 74 детей. Лечение проводилось по следующей схеме: сначала назначался левамизол (декарис) однократно из расчета 2,5 мг/кг массы тела ребенка. Далее через 3 дня альбендазол 15 мг/кг в сутки, разделенные на 2 приема после еды в течение 3 дней. Затем перерыв 10 дней, далее – повторный курс лечения. Контрольное исследование кала проводили через 4 недели после окончания лечения. Всем пациентам при проведении антигельминтной терапии обязательно назначались энтеросорбенты (энтеросгель, фильтрум-сти, полисорб, полифепан) 3 раза в день за 1-2 часа до еды.

**Значение диетотерапии и режима питания у детей с ХОМ.** Важной составляющей нормализации функции желудочно-кишечного тракта являются диетотерапия и режим питания. Индивидуальное составление диеты выполнялось после диагностики пищевой аллергии по замедленному типу и заключалось в исключении из рациона питания продуктов, к которым была выявлена индивидуальная гиперчувствительность. Чаще всего у детей с ХОМ отмечена гиперчувствительность к молочным продуктам (возможна лактазная недостаточность), ряду мясных продуктов, некоторым злакам: овес, рожь, пшеница (возможна непереносимость глиаина). Гиперчувствительность к продуктам питания может носить транзиторный характер, после периода исключения соответствующего продукта питания (2-6 месяцев в зависимости от выраженности реакции) с последующим лабораторным определением отсутствия ГЗТ, данные продукты могут быть рекомендованы для включения в рацион,

избегая ежедневного их потребления. Каждый новый продукт следует вводить с интервалом 4-5 дней.

Данный подход к выбору индивидуальной диеты оказывает положительное влияние на общее состояние ребёнка, удлиняет период ремиссии хронических заболеваний ЖКТ, что благоприятно сказывается на течении хронического остеомиелита.

Важной составляющей нормализации функции ЖКТ является соблюдение правильного режима питания. Максимальная функциональная активность пищеварительной системы приходится на утренние и дневные часы, а максимальная активность иммунной системы, в том числе, иммунитет кишечника – на ночное время. В связи с этим последний прием пищи за день должен быть не позднее 18.00-19.00. Всем пациентам было рекомендовано организовать режим приема пищи таким образом, чтобы ужин приходился на 18.00-18.30, перерывы между приемами пищи были не более 3-4 часов, исключено сухоедение.

### **4.3. Оперативное лечение хронического остеомиелита у детей**

В отделении детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова в период с 2002 по 2016 годы оперативное вмешательство с использованием имплантата "КоллапАн" по поводу хронического остеомиелита выполнено 90 пациентам в возрасте от 1 года 10 месяцев до 18 лет.

До обращения в 11 отделение ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России 31 пациенту по месту жительства было выполнено одно или несколько оперативных вмешательств по поводу хронического остеомиелита, еще 5 пациентам оперативное вмешательство без имплантации «КоллапАна» было выполнено в условиях 11 отделения ЦИТО: одному – по поводу остеоидной остеомы (диагноз изменен после гистологического исследования операционного материала), одному – дважды выполнялась краевая резекция патологического очага с остеоперфорациями в 90-х годах XX века до начала использования

имплантата "КоллапАн", двум – выполнена пункционная биопсия с целью верификации диагноза, одному – трепан-биопсия и первый этап оперативного лечения: фиксация грудного отдела позвоночника с открытой биопсией (табл. 28). Трое из последних 5 пациентов ранее были также оперированы по месту жительства.

Таблица № 28

Количество пациентов, подвергшихся оперативным вмешательствам до имплантации «КоллапАна»

Место оперативного лечения	Количество операций				Всего
	1 операция	2 операции	3 операции	4 операции	
Место жительства	15	8	5	3	31
11 отделение ЦИТО	3	2	0	0	5
Всего	18	10	5	3	36

Предоперационная подготовка включала в себя лабораторное исследование крови (общий анализ крови, биохимический анализ крови, группа крови и резус фактор, коагулограмма, определение антигенов ВИЧ, гепатитов В, С, реакция Вассермана), мочи, электрокардиографию с расшифровкой полученных результатов, осмотр педиатра и анестезиолога для исключения противопоказаний к оперативному вмешательству. Особое внимание уделялось аллергологическому анамнезу на лекарственные препараты для адекватного подбора антибактериального препарата в составе "КоллапАна". Рентгенологическое обследование пораженного сегмента выполнялось в двух стандартных проекциях, как дополнительные методы исследования по показаниям использовалась компьютерная томография и магнитно-резонансная томография.

**Оперативное лечение хронического остеомиелита с пластикой гранулами «КоллапАна».** Всего 72 пациентам в условиях 11 отделения ЦИТО было выполнено 77 оперативных вмешательств с имплантацией «КоллапАна» в виде гранул.

Показаниями к операции с использованием гранул "КоллапАна" являются наличие очага хронического остеомиелита более 3 см, не прилежащего к зоне роста, болевой синдром.

Методика открытого оперативного вмешательства при хроническом остеомиелите костей скелета (кроме позвонков) была стандартной (рис.20). Доступ определялся наилучшим анатомическим подходом к очагу воспаления кости с учетом рубцово-трофических изменений кожи и мягких тканей после предыдущих оперативных вмешательств, если таковые имелись. У 5 пациентов в связи с малыми размерами очага или труднодоступной локализацией непосредственно перед операцией выполнялась установка КТ-ориентира для безошибочного удаления патологической ткани. После трехкратной обработки кожи растворами антисептиков выполнялся разрез кожи в проекции пораженного участка кости. Осуществлялся доступ к кости, надкостница аккуратно отслаивалась, при помощи осцилляторной пилы или долот выполнялась краевая резекция кости. В ходе операции брался материал на посев для возможного определения возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. Патологические ткани удалялись, полость тщательно обрабатывалась острыми ложками, шаровидными и конусообразными фрезами до здоровой костной ткани. Образовавшаяся полость тщательно многократно промывалась растворами антисептиков (пливасепт, растворы хлоргексидина или бетадина) (рис.21), высушивалась, вскрывался костномозговой канал в проксимальном и дистальном направлениях, затем полость заполнялась гранулами "КоллапАна" на 2/3 (рис.22). Рана послойно ушивалась, при необходимости выполнялось дренирование резиновым выпускником или трубкой на 1-3 дня. Накладывалась циркулярная гипсовая повязка с фиксацией двух смежных суставов сроком на 3 месяца. Удаленные ткани отправлялись на гистологическое исследование. В дальнейшем проходила перестройка «КоллапАна» в костную ткань (рис.23).



Рис. 20. Пациентка Т., 9 лет. И/б № 6599. Диагноз: первично-хронический остеомиелит дистального отдела правой бедренной кости.

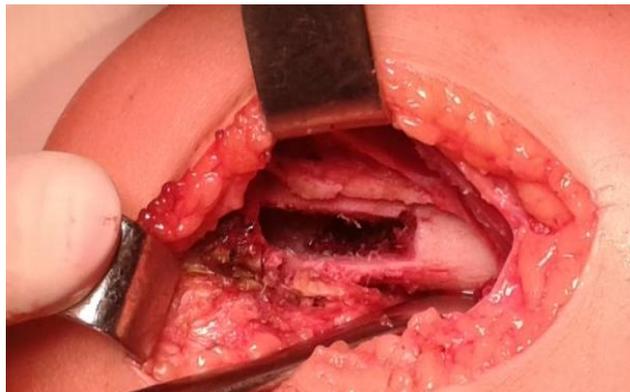


Рис. 21. Та же пациентка. Интраоперационная картина пострезекционного дефекта бедренной кости.



Рис. 22. Та же пациентка. Заполнение пострезекционного дефекта бедренной кости гранулами "КоллапАна".



Рис. 23. Та же пациентка. Через год с момента операции.

Представленное наблюдение наглядно показывает эффективность применения искусственного имплантата «КоллапАн» в лечении хронического остеомиелита у детей.

При наличии у пациента свищевой формы хронического остеомиелита (4 ребенка) в ходе предоперационной подготовки выполнялась фистулография, а оперативное лечение состояло в фистулсеквестрнекрэктомии, санации патологического очага и имплантации "КоллапАна". После обработки операционного поля растворами антисептиков выполнялось прокрашивание свищевого хода раствором бриллиантовой зелени, разрез кожи с иссечением предыдущего послеоперационного рубца и свищевого хода, удаление всех нежизнеспособных тканей. Краевая резекция кости выполнялась с обязательным удалением всех секвестров и нежизнеспособной костной ткани, обрабатывалась ложками и шаровидными, конусообразными фрезами. Образовавшаяся полость обильно промывалась растворами антисептиков, вскрывался костномозговой канал, имплантировались гранулы "КоллапАна". Через контраппертуры проводились дренажные трубки для дренирования оперированной области в послеоперационном периоде. Рана ушивалась послойно, накладывалась

циркулярная гипсовая повязка, дренажные трубки присоединялись к вакуумному контейнеру для сбора отделяемого.

***Использование гранул "КоллапАна" в комбинированной пластике при спондилитах.*** Всем пациентам со спондилитами в ходе предоперационной подготовки обязательно выполнялись КТ и МРТ, также они были консультированы неврологом в динамике для уточнения расположения очагов поражения в позвонках, вовлечения в патологический процесс спинномозговых и корешковых структур, наличия и выраженности неврологической симптоматики в до- и послеоперационном периоде.

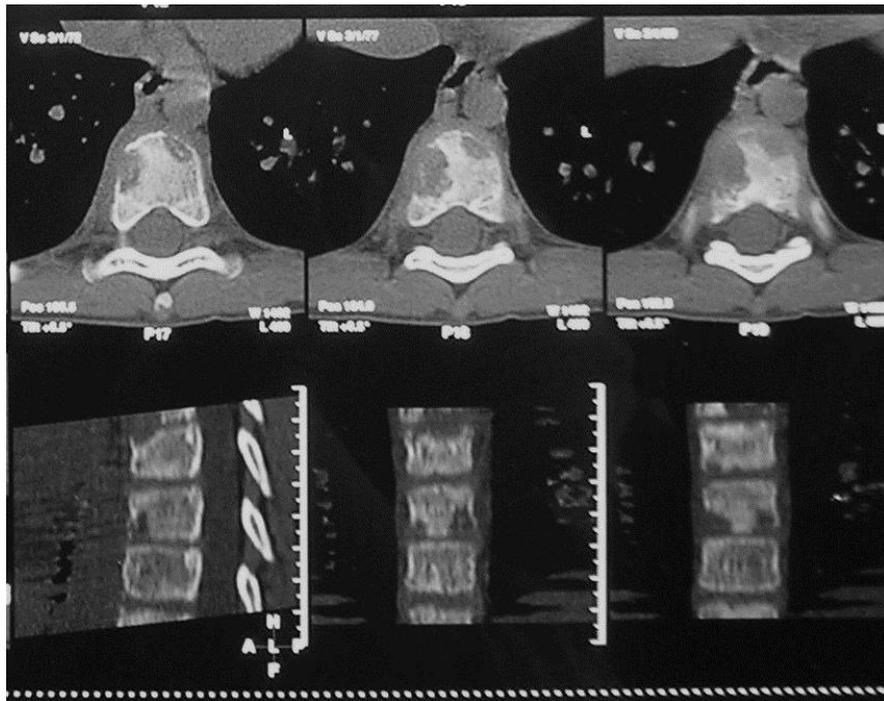
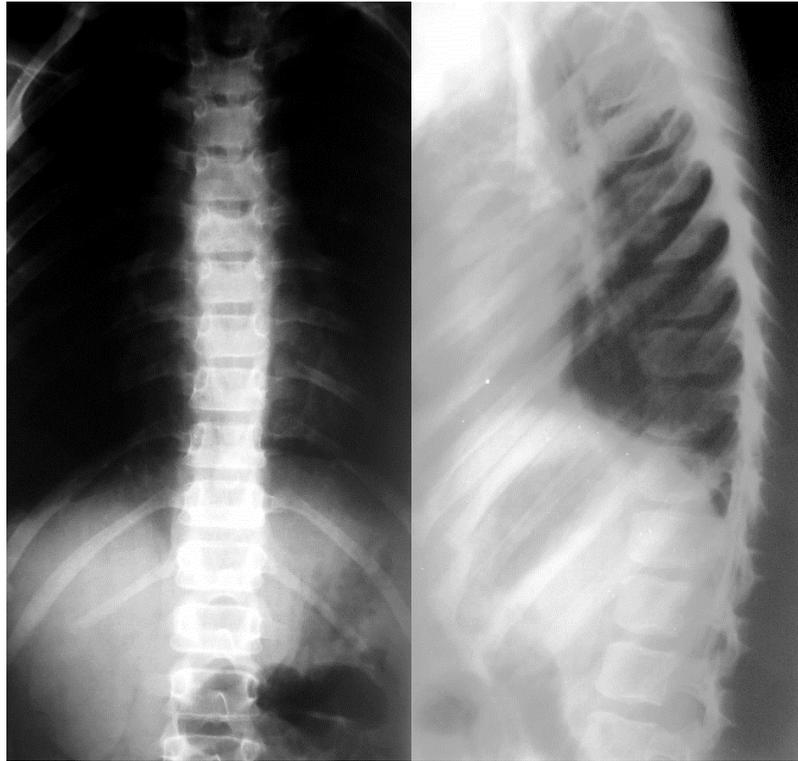
Всего за период наблюдения было выполнено 7 оперативных вмешательств на позвоночнике при спондилитах с использованием "КоллапАна". Хирургическое лечение спондилитов складывается из двух этапов:

1. Дорсальная фиксация и стабилизация позвоночника металлоконструкцией на уровне поражения с захватом смежных сегментов позвоночника;

2. Резекция тела пораженного позвонка и передний спондилодез аутооттрансплантатом (из ребра или гребня подвздошной кости).

Имплантация "КоллапАна" выполнялась на втором этапе оперативного лечения для заполнения остаточных дефектов после аутопластики для профилактики рецидива воспалительного процесса.

*В качестве иллюстрации приводим **клинический пример**. Пациент Б., И/Б 623, 10 лет. Находился на лечении с 06.02.2006 по 22.02.2006. Поступил с диагнозом гистиоцитоз X. Проведено рентгенологическое, КТ и МРТ обследование (рис.24). После необходимой предоперационной подготовки с целью верификации диагноза выполнена трепан-биопсия Th6 под контролем КТ-метки (рис.25). Гистологическое заключение: хронический воспалительный процесс. Следующим этапом через 2 недели пациенту была выполнена дорсальная фиксация системой CD на уровне Th5-Th11 (рис.26). Заключительным этапом оперативного лечения через 2 месяца с момента дорсальной фиксации стала санация очагов хронического воспаления на уровнях Th6-Th10 с пластикой аутооттрансплантатом из ребра и «КоллапАном» (рис. 27).*



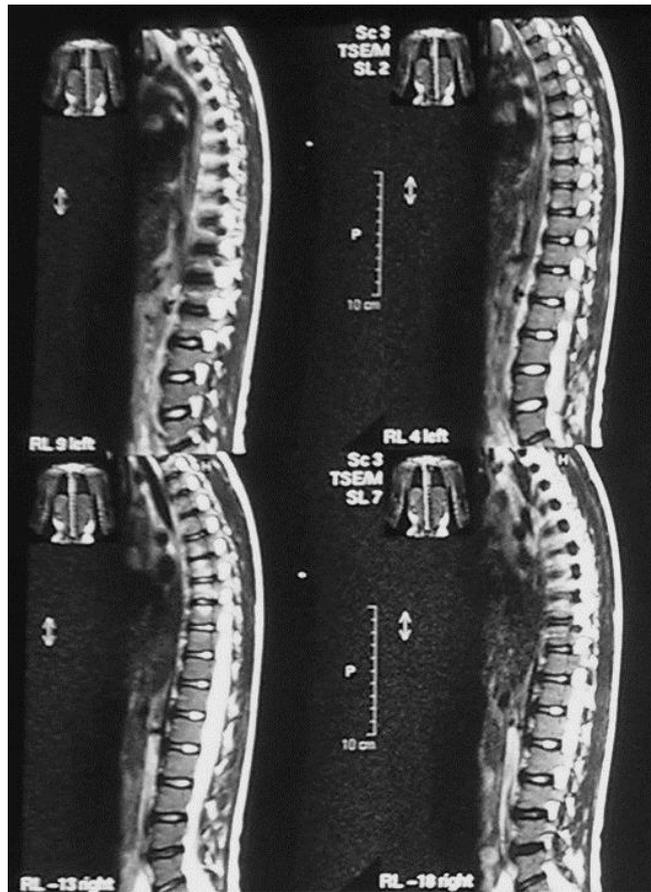


Рис. 24. Пациент Б., 10 лет. Диагноз: первично-хронический многоочаговый остеомиелит с поражением Th6-Th10. Рентгенограммы, компьютерные и МР-томограммы при поступлении.

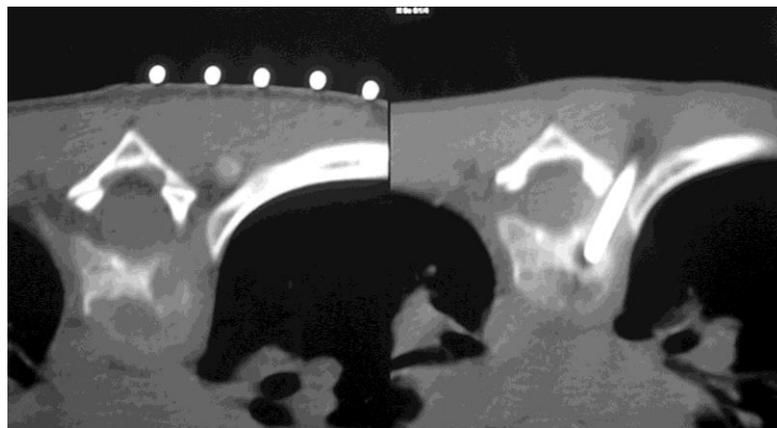


Рис. 25. Установка КТ-ориентира на уровне Th6 с последующим выполнением трепан-биопсии.

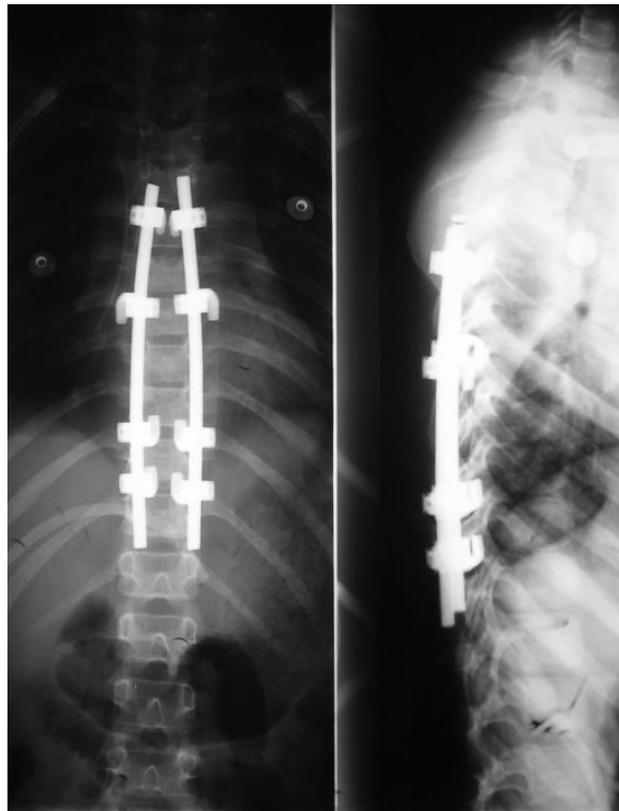
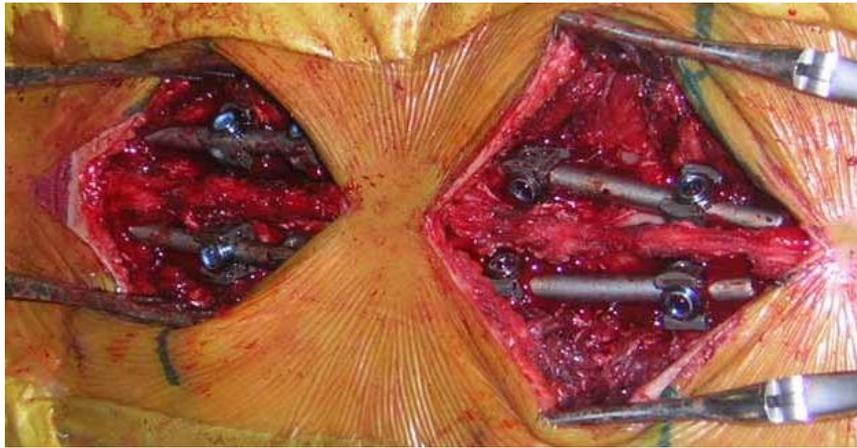


Рис. 26. Тот же пациент. Интраоперационный вид – дорсальная фиксация системой CD на уровне Th5-Th11 и рентгенограммы после операции.

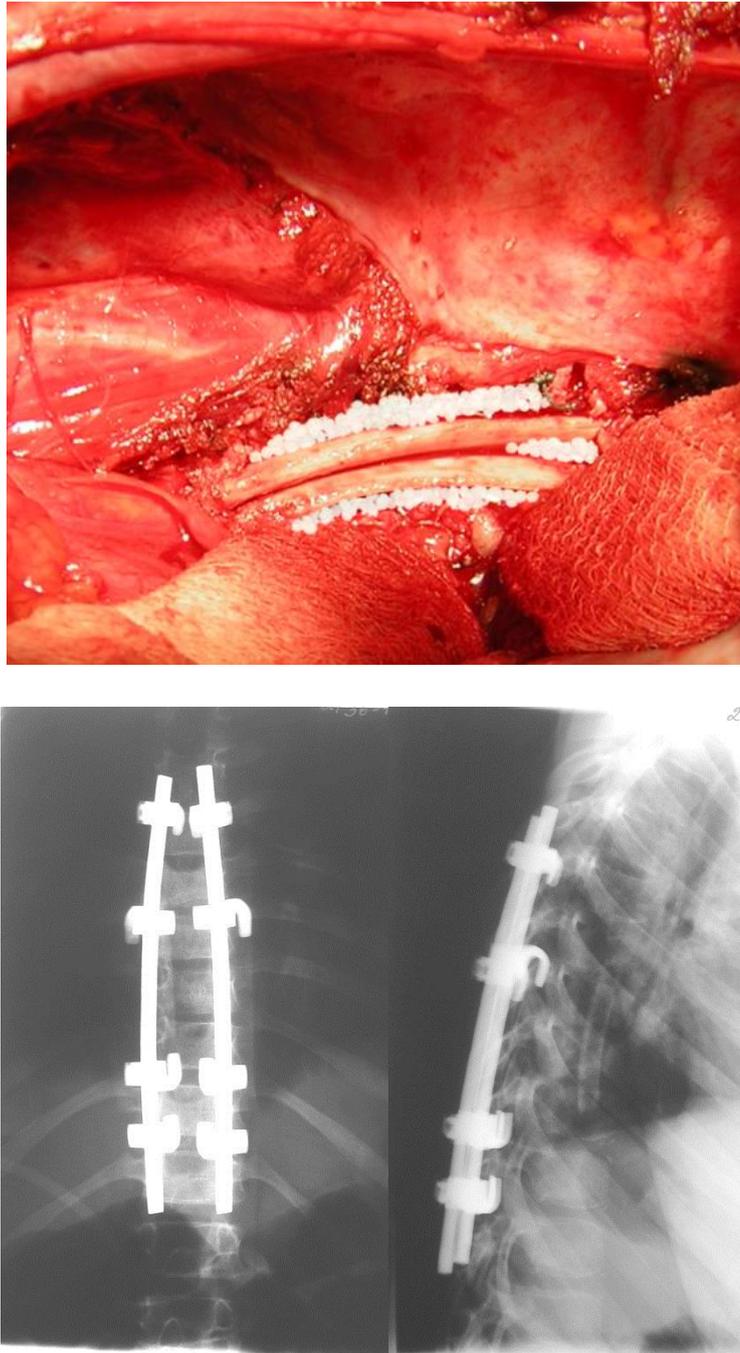


Рис. 27. Тот же пациент. Интраоперационный вид – передний спондилодез ауторибром и имплантация гранул "КоллапАна" после санации пораженных позвонков и рентгенограммы после операции.

**Пункционное лечение хронического остеомиелита с имплантацией геля "КоллапАн".** Пункционное введение "КоллапАн"- геля выполнялось с применением малоинвазивных оперативных вмешательств у 18 пациентов под контролем стандартной рентгенографии или электронно-оптического преобразователя (ЭОП), а также под контролем компьютерной томографии.

**Пункционное введение "КоллапАн"- геля под контролем ЭОП или рентгенографии.** Показанием для данного вида малоинвазивного вмешательства являлось расположение очага хронического остеомиелита в непосредственной близости от зоны роста или с поражением последней, так как при открытой операции высок риск травматизации зоны роста с последующим развитием деформации и укорочения сегмента в ходе роста ребенка.

После трехкратной обработки операционного поля растворами антисептиков выполнялась пункция кости, вводилось от 1 до 4 трепанов или внутрикостных игл. При поражении метаэпифизарной зоны обязательно пунктировались как эпифиз, так и метафиз, зона роста при этом оставалась интактной. Затем следовал рентген- или ЭОП-контроль для подтверждения попадания трепанов в дефекты кости. Выполнялся забор столбика ткани из просвета одного из трепанов для микробиологического, цитологического и гистологического исследований. Далее проводилось обильное промывание очага растворами антисептиков через отверстия в трепанах. После чего, к каждой трепанационной игле присоединялся шприц с имплантатом и вводился "КоллапАн"- гель до максимального сопротивления поршня шприца.

*Для иллюстрации приводим следующее **клиническое наблюдение**. Пациент С., 3 года 10 месяцев, и/б 694, находился на лечении с 09.02.2004 по 12.02.2004г. с диагнозом: первично-хронический остеомиелит головки левой плечевой кости (рис.28). Выполнена трепан-биопсия, полученный материал отправлен на морфологическое и микробиологическое исследование, диагноз подтвержден, роста микрофлоры не получено (рис. 29). В очаг были введены 2 костные иглы, очаг промыт растворами антисептиков, после чего введен гель «КоллапАн» (рис. 30). Через год на контрольных рентгенограммах отмечена частичная репарация патологического очага, функционирующая зона роста (рис.31). При динамическом наблюдении в течение 11 лет рецидива не наблюдалось, патологический очаг постепенно закрылся, укорочения и/или выраженной деформации плечевой кости не наступило (рис.32).*



Рис. 28. Пациент С., и/б № 694, 3 года 10 месяцев с диагнозом: первично-хронический остеомиелит головки левой плечевой кости. Рентгенограммы до операции.



Рис. 29. Тот же пациент: установка трепана под контролем рентгенографии интраоперационно.



Рис. 30. Тот же пациент: введение "КоллапАн"- геля при помощи внутрикостной иглы.



Рис. 31. Тот же пациент. Через 1 год с момента операции.



Рис. 32. Тот же пациент. Через 11 лет с момента операции.

Представленное наблюдение наглядно показывает, с одной стороны, эффективность малоинвазивного пункционного лечения хронического остеомиелита под рентген- или ЭОП-контролем, а во-вторых, возможность применения данного метода в тех лечебных учреждениях, где нет компьютерного томографа.

***Пункционное введение "КоллапАн"- геля под контролем компьютерной томографии.*** Основными показаниями для пункционного введения "КоллапАн"-геля в очаг хронического воспаления кости с использованием КТ навигационных технологий являлись:

- небольшие размеры патологического очага (до 20мм);
- расположение очага малого размера (до 30мм) в непосредственной близости или с поражением зоны роста;
- труднодоступная локализация очага воспаления;
- расположение патологического процесса в "зонах повышенного риска" рядом с прохождением сосудисто-нервных пучков и других

анатомических образований, повреждение которых во время операции крайне нежелательно.

Всем пациентам этой группы в ходе предоперационного планирования обязательно выполнялись рентгенография (рис.33) и компьютерная томография для точной топической диагностики патологического очага и рационального планирования хода операции.

Первым этапом выполнялось диагностическое сканирование пораженного сегмента для определения протяженности и точной локализации очага воспаления. Толщина среза томограмм индивидуально варьировалась от 2 до 5 мм в зависимости от формы и размера пораженного участка кости, а также его расположения относительно других структур этого сегмента тела (рис.34). Выбирался наиболее оптимальный срез с точки зрения выраженности патологического процесса и максимальной доступности для проведения трепана (рис.35). На этом уровне закреплялись накожные рентгенконтрастные маркеры, после чего выполнялось повторное сканирование (рис.36). На основании полученных томограмм рассчитывалась точка и глубина введения, а также угол наклона трепана. Вторым этапом под общим обезболиванием согласно предыдущим расчетам выполнялось чрезкожное введение трепана до границы патологического очага, контроль правильности его положения в кости подтверждался серией томограмм (рис.37). Стиллет удалялся, трепан вращательными движениями продвигался непосредственно в очаг воспаления, выполнялся забор столбика ткани для микробиологического и морфологического исследований. Далее трепан повторно вводился в патологический очаг через ранее созданное отверстие в кости (рис.38), выполнялась санация растворами антисептиков и имплантация "КоллапАн"- геля до максимального сопротивления поршня шприца. Контрольное КТ сканирование для сравнительной оценки состояния оперированной области.



Рис. 33. Пациентка Б., 16 лет с диагнозом: абсцесс Броди нижней трети правой большеберцовой кости.



Рис. 34. Тот же пациент. Компьютерная томография.



Рис. 35. Тот же пациент. КТ исследование: выбор оптимального среза для проведения трепана

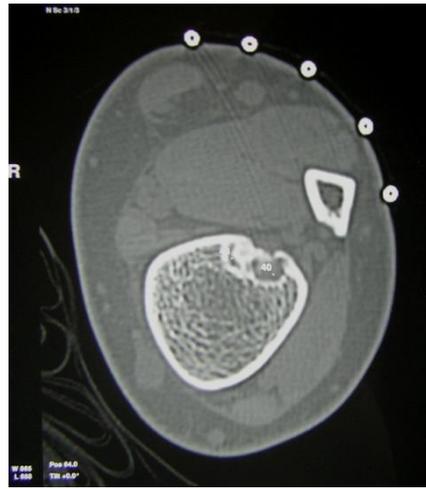


Рис. 36. Тот же пациент. КТ исследование с рентгенконтрастными маркерами



Рис. 37. Тот же пациент. Контрольное КТ исследование после введения трепана



Рис. 38. Тот же пациент. КТ исследование после повторного введения трепана для имплантации "КоллапАн"- геля



Рис. 39. Та же пациентка через 6 месяцев с момента операции. Отмечается частичная репарация очага, клинически – отсутствие болевого синдрома.

#### **4.4. Методы комплексной реабилитации и профилактики рецидивов у детей с хроническим остеомиелитом**

Реабилитация у детей с ХОМ была направлена на снижение риска обострения, удлинение периода ремиссии хронического остеомиелита и имеющихся хронических заболеваний.

Методы реабилитации включали:

##### 1. При заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей:

- избегание резких перепадов температур, переохлаждения, перегрева;
- исключение контактов с инфекционными больными;
- регулярный прием поливитаминов по возрасту;
- в холодное время года орошение зева (полоскание) растворами антисептиков 2-3 раза в день 7-10 дней, местные иммуномодуляторы в возрастных дозировках по схеме профилактики. Курс повторять каждые 3 месяца;
- строгое соблюдение гигиены полости рта (регулярная ежедневная чистка зубов и языка, санация кариозных зубов);
- обязательный микробиологический контроль отделяемого зева не реже 1 раза в 3 месяца в течение первого года после лечения, при отрицательных результатах далее не реже 1 раза в 6 месяцев.

2. Для профилактики повторного инфицирования внутриклеточными микроорганизмами было рекомендовано проведение их диагностики и лечение у всех членов семьи;

3. Для профилактики рецидивов ГВИ использовалось длительное применение фитопрепаратов с противовирусным действием (глицирризиновая кислота - "Глицерам" в возрастной дозировке в течение 1-2 месяцев не реже 1 раза в год);

4. При дисбиозе назначалось курсовое применение пробиотиков (живые бифидобактерии и живые лактобактерии 1-2 раза в сутки за 30 минут до или через 60 после еды в течение 1 месяца ежедневно, далее – 2-3 раза в неделю 2-3 месяца);

5. Строгое соблюдение диеты и режима питания.

6. Поддерживающий курс метаболитной терапии включал витамины по возрасту, комплексный препарат янтарной и лимонной кислоты (Лимонтар) 250 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки до еды, предварительно растворив в 1/2 стакана минеральной воды; инозин (Рибоксин) 30 мг/кг в сутки, разделенные на 3 приема до еды; глицин 100мг (1 таблетка) 3 раза в день. Продолжительность курса составляла 1 месяц, частота проведения – не реже 1 раза в год.

## ГЛАВА V

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ. ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

#### 5.1. Результаты лечения

При оценке результатов лечения хронического остеомиелита нельзя говорить о полном излечении заболевания, так как обострение (рецидив) может наступить и через 20-30 лет после периода полного благополучия. Поэтому хорошим результатом считается достижение стойкой клинико-рентгенологической ремиссии хронического воспалительного процесса при сроке наблюдения 2-3 года (Гостищев В.К., 2011г.). В нашем исследовании хорошим результатом мы считали стойкое достижение клинико-рентгенологической ремиссии при сроке наблюдения 5 лет.

При оценке результатов лечения учитывались субъективные ощущения (жалобы) пациента, клиническая и рентгенологическая картина. Оценка отдаленных результатов лечения проводилась по пятибалльной шкале:

- Отличный – стойкая ремиссия 10 лет и более;
- Хороший – стойкая ремиссия от 5 до 9 лет;
- Удовлетворительный – стойкая ремиссия от 2 до 4 лет;
- Неудовлетворительный – обострение хронического воспалительного процесса (рецидив) до 2 лет динамического наблюдения после проведенного лечения;

С целью объективного изучения результатов лечения все 122 пациента были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения:

I группа – пациенты получили только консервативное лечение с учетом соматического статуса – 32 человека.

II группа – пациенты пролечены только хирургическим методом с использованием композитного имплантата "КоллапАн" – 48 человек;

III группа – пациенты пролечены с использованием комплексного метода, включавшего оперативное вмешательство с имплантацией композитного

материала "КоллапАн" и консервативное лечение с учетом соматического статуса – 42 человека.

Все группы были сопоставимы по возрасту, полу и характеру патологического процесса.

Ближайшие результаты лечения детей с хроническим остеомиелитом прослежены у всех 122 больных. Эффективность консервативного лечения оценивалась по наступлению ремиссии после одного или несколько курсов, а оперативного – по заживлению послеоперационной раны и через 3 месяца во время снятия гипсовой повязки.

Отдаленные результаты прослежены нами у 112 (91,8%) пациентов в сроки от 1 до 14 лет. В I и III группе результаты прослежены у всех пациентов. Во II группе на контрольные обследования не явилось 10 человек, что, скорее всего, связано с отсутствием жалоб и больные не считали необходимым являться на консультацию. Поэтому в этой группе отдаленные результаты изучены у 38 (79,2%) пациентов.

### **Результаты консервативного лечения хронического остеомиелита у детей**

*Характеристика I группы пациентов.* В период с 2002 по 2016 год консервативное лечение хронического остеомиелита проведено 32 пациентам на базе Государственного научного центра института иммунологии и многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника». Из них мальчиков было 11, девочек – 21, средний возраст составил 9 лет 8 месяцев.

По характеру патологического процесса все пациенты страдали первично-хроническим остеомиелитом:

- а. Монооссальное поражение – 13, из них
  - склерозирующий остеомиелит Гарре – 1,
  - гиперостоз ключицы – 1;
  - спондилит 1 позвонка – 1;
  - первично-хронический остеомиелит других костей – 10.
- б. Полиоссальное поражение – 19.

- спондилит нескольких позвонков – 1
- сочетание спондилита одного или нескольких позвонков с поражением других костей скелета – 2;
- поражение нескольких костей скелета, исключая позвонки – 16.

До обращения в отделение детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ ЦИТО им.Н.Н. Приорова 9 детей были однократно оперированы по месту жительства, еще 5 оперированы по месту жительства дважды. У всех возник рецидив, по поводу чего они были направлены для определения дальнейшей тактики лечения в ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова.

Пациенты этой группы были сразу направлены для лечения и наблюдения к иммунологу, потому что на момент обращения в поликлинику ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова оперативное лечение им было не показано, т.к. болевой синдром был эпизодическим и не выраженным, функция смежных суставов не была нарушена, болей при движении не отмечалось. В эту группу также были отнесены пациенты, родители которых категорически отказывались от оперативного вмешательства.

Результаты консервативного лечения прослежены в сроки до 7 лет у 32 детей с хроническим остеомиелитом.

В ближайшем периоде консервативное лечение оказалось не эффективным у 4 детей, что составило 12,5%. Ремиссия заболевания не наступила, сохранялись жалобы. Этим пациентам в течение года после начала консервативного лечения была выполнена операция в виде краевой резекции пораженного сегмента, санации патологического очага с пластикой послеоперационного дефекта гранулами «КоллапАна».

У остальных 28 (87,5%) больных после проведенного курса консервативного лечения наступила ремиссия, показаний к оперативному лечению нет. Сроки наблюдения составили от 2 до 7 лет. При этом следует отметить, что 22 (68,7%) ребёнка ранее не были оперированы, а 6 (18,8%) детей получали консервативное лечение после хирургических вмешательств по месту жительства без использования имплантата «КоллапАн» (краевые резекции,

остеоперфорации, некрэктомии). Рецидив у них наступил в сроки от 1 до 3 лет, по поводу чего пациенты обратились в поликлинику ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова, где было рекомендовано консервативное лечение с последующим решением вопроса о повторном оперативном вмешательстве.

*Приводим клиническое наблюдение. Пациентка Р., 12 лет, а/к 2752/С2011 находилась на амбулаторном лечении с диагнозом: первично-хронический остеомиелит с поражением S1 и правой вертлужной впадины (рис.40).*

*История жизни. Беременность: в первом триместре токсикоз, в третьем – анемия. Роды в срок, рождена с признаками внутриутробной гипоксии, диатезом в области щек и ягодич, птоз верхнего века слева (сохраняется). Грудное вскармливание 4 месяца. В развитие от сверстников не отставала. Привита по возрасту. Отмечает аллергическую реакцию на цитрусовые в виде крапивницы. Сопутствующие заболевания: хронический панкреатит, хронический тонзиллит.*

*История заболевания: появление болей в области крестца и правой паховой области связывает с травмой (упала на спину), произошедшей за 6 месяцев до обращения в поликлинику ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова. Обследована по месту жительства, заподозрен остеомиелит S1 и правой вертлужной впадины, направлена на консультацию в ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова. Выполнена КТ, поставлен вышеуказанный диагноз. Учитывая труднодоступную локализацию, непостоянный слабовыраженный болевой синдром, направлена для обследования и консервативного лечения к иммунологу.*

*Результаты комплексного обследования представлены в таблице № 29*

Таблица № 29

## Результаты комплексного обследования пациентки Р., 12 лет

Показатель	Результат	Референсные значения
Титр АТ (IgG) к <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1:60	< 1:5
III степень дисбиоза кишечника:		
Энтерококки с гемолитическими свойствами	10 <sup>6</sup> КОЕ/г	0-1 КОЕ/г
Enterobacter	10 <sup>6</sup> КОЕ/г	0 – 10 <sup>4</sup> КОЕ/г
Бифидобактерии	10 <sup>5</sup> КОЕ/г	10 <sup>9</sup> - 10 <sup>10</sup> КОЕ/г
АТ к капсидным АГ ВЭБ	67,5 Ед/мл	< 5 Ед/мл
Иммуноглобулины сыворотки крови:		
IgA	1,87 г/л	0,44-3,95 г/л
IgG	8,42 г/л	7,3-14,1 г/л
IgM	0,95 г/л	0,55-2,1 г/л
IgE	108 Ед/мл	< 200Ед/мл
ААТ к ААГ органов и систем:		-20y.e... +10y.e.
дс-ДНК	6	
в2-гликопротеину I	8	
Fc-Ig фрагмент	13	
СоМ-02	-5	
в1-адренорецепторам сердца	2	
TrM-03	-4	
ANCA	3	
KiM-05	13	

LuM-02	-7	
GaM-02	-11	
ItM-07	-14	
HMMP	6	
Инсулину	11	
Тиреоглобулину	-13	
S100	7	
GFAP	16	
Индивидуальная активность гуморального звена иммунитета	-28	-20y.e... +10y.e.

*Пациентке проведен курс антибактериальной терапии препаратом из группы макролидов в возрастной дозировке. Во время курса лечения применялся иммуномодулятор КИП-ферон в свечах по 1 суппозиторию 1 раз в сутки 10 дней. Далее проведено лечение ВЭБ курсом валацикловира и генферона. На протяжении всего курса консервативного лечения также назначались пробиотики (живые или лиофилизированные лакто- и бифидобактерии) по возрасту, что позволило, по результатам контрольных исследований кала, добиться восстановления нормальной микрофлоры кишечника.*

*При диагностике пищевой аллергии по замедленному типу была выявлена индивидуальная гиперчувствительность к творогу, йогурту, кефиру, индейки, куриному яйцу, овсу, ржаной муке. В связи с этим была рекомендована диета, исключая эти продукты из рациона питания. Режим питания назначался с таким расчетом, чтобы ужин приходился на 18.30, а перерывы между приемами пищи были не более 3-4 часов.*

*При контрольном обследовании через 1 год отмечена полная репарация очагов хронического остеомиелита (рис.41), нормализация титров АТ к *Mycoplasma pneumoniae* и ВЭБ, восстановление нормальной микрофлоры кишечника, показатели комплексной оценки аутоиммунитета также находились в пределах референсных значений.*

*В дальнейшем проводилась профилактика внутриклеточной инфекции, рецидива ГВИ и дисбиоза кишечника, курсы метаболитной терапии не реже 1 раза в год, а также рекомендовано строгое соблюдение диеты и режима питания на протяжении всей жизни.*

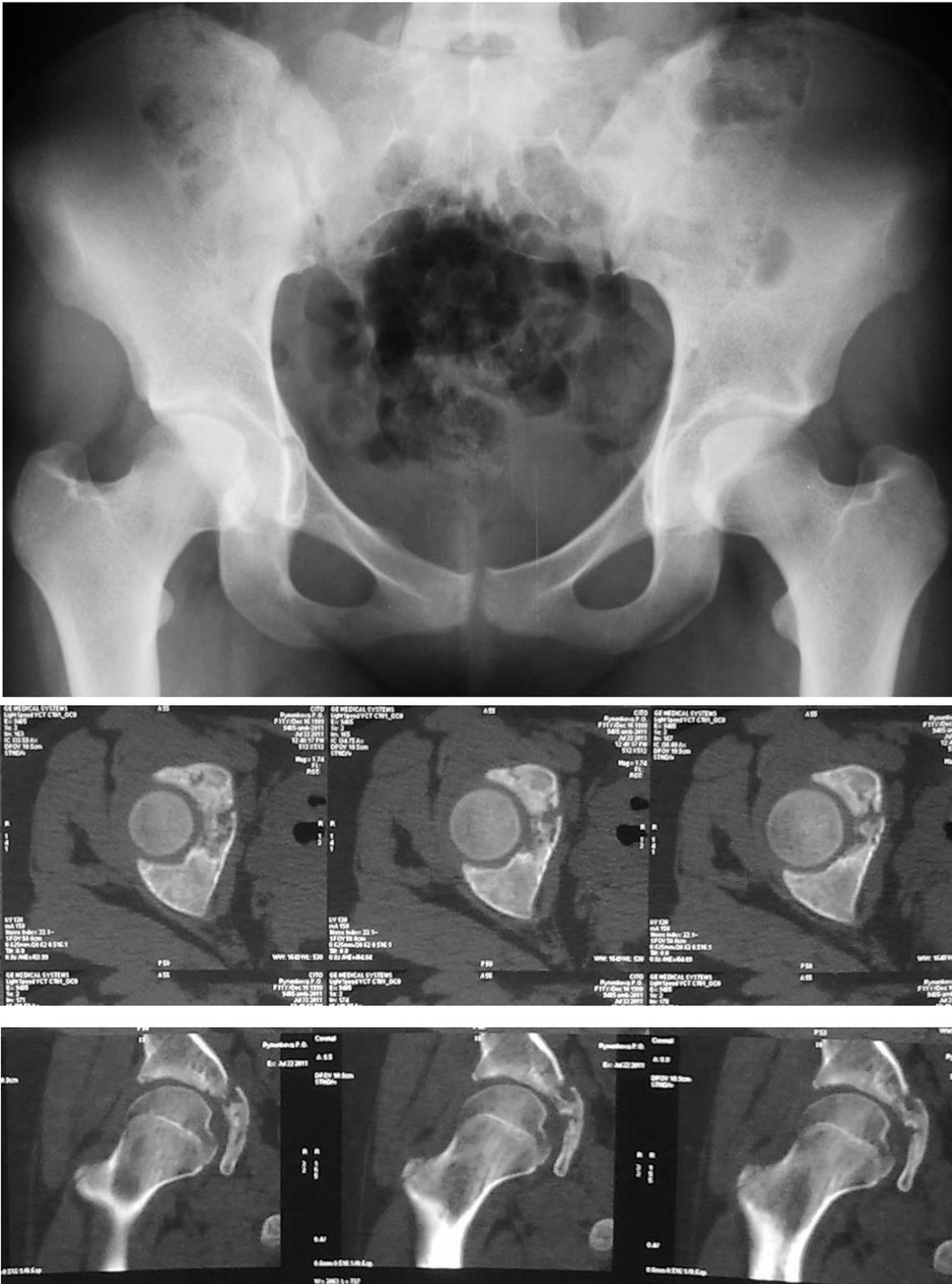


Рис. 40.

Пациентка Р., 12 лет, а/к 2752. Диагноз: первично-хронический остеомиелит с поражением S1 и правой вертлужной впадины. Рентгенограммы и компьютерные томограммы до лечения.



Рис. 40(продолжение).  
 Пациентка Р., 12 лет, а/к 2752. Диагноз: первично-хронический остеомиелит с поражением S1 и правой вертлужной впадины. Рентгенограммы и компьютерные томограммы до лечения.

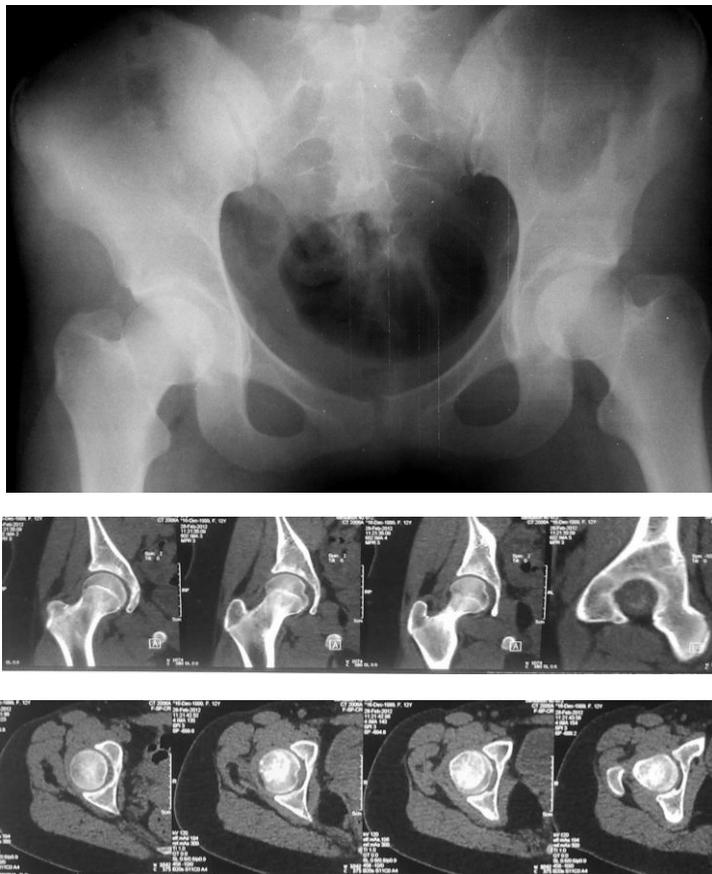


Рис. 41. Та же пациентка через год с начала консервативного лечения: отмечается полная репарация в области очага правой вертлужной впадины и S1 позвонке.



Рис. № (продолжение). Та же пациентка через год с начала консервативного лечения: отмечается полная репарация в области очага правой вертлужной впадины и S1 позвонке.

Консервативная терапия в данном случае позволила добиться ремиссии процесса, избежать тяжелого оперативного вмешательства и предупредить нарушение функции близлежащего сустава.

В результате проведенного консервативного лечения у 11 (34,4%) больных удалось добиться ремиссии более 5 лет, что расценено нами как хороший результат лечения. Удовлетворительный – у 17 (53,1%) детей, у которых ремиссия сохранялась от 2 до 4 лет. Неудовлетворительный – у 4 (12,5%), у которых ремиссии добиться не удалось, и больные были прооперированы. Все пациенты продолжают динамическое наблюдение в поликлинике ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова и у иммунолога.

### **Результаты хирургического лечения хронического остеомиелита у детей**

**Характеристика II группы пациентов.** С 2002 по 2016 годы оперативное лечение с использованием композитного имплантата "КоллапАн" выполнено 48 пациентам с хроническим остеомиелитом различных костей скелета. Из них мальчиков было 32, девочек – 16, средний возраст составил 12 лет и 9 месяцев.

По характеру патологического процесса пациенты распределялись следующим образом:

1. Первично-хронический остеомиелит – 46:

а. Монооссальное поражение – 33, из них:

- абсцесс Броди – 1,
- гиперостоз ключицы – 3;
- первично-хронический остеомиелит других костей – 29.

б. Полиоссальное поражение – 13, из них:

- спондилит нескольких позвонков – 3;
- сочетание спондилита одного или нескольких позвонков с поражением других костей скелета – 3;
- поражение нескольких костей скелета, исключая позвонки – 7.

2. Посттравматический хронический остеомиелит – 2

Ближайшие результаты хирургического лечения с использованием имплантата "КоллапАн" прослежены у всех 48 пациентов. У 2 (4,2%) детей рецидивы патологического процесса выявлены до года с момента наблюдения. У одного ребенка рецидив случился через 8 месяцев с момента операции, после перенесенной ангины, у второго – через 10 месяцев. Им потребовалось повторное оперативное лечение.

Отдаленные результаты изучены в сроки от 2 до 14 лет у 38 (79,2%) детей с хроническим остеомиелитом. В сроки от 1 до 5 лет первые признаки рецидива заболевания выявлены у 3 детей (7,9%). У 33 детей данных за рецидив выявлено не было, но период наблюдения у них был различный. У 9 детей он составил от 2 до 4 лет, у 16 – от 5 до 9 лет, а у 8 – 10 и более лет. Поэтому отличный результат во второй группе отмечен у 8 (21%) детей, хороший – у 16 (42,1%), удовлетворительный – у 9 (23,7%), неудовлетворительный – у 5 (13,2%) детей.

*Приводим клиническое наблюдение. Пациент А., 10 лет, и/б 5567, поступил с жалобами на боли в правой голени. Диагноз: первично-хронический остеомиелит правой большеберцовой кости (рис.42). Из анамнеза известно, что боли появились без видимой причины за 6 месяцев до обращения в ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова. В отделении детской костной патологии и подростковой ортопедии пациенту выполнена операция: краевая резекция средней трети*

правой большеберцовой кости, санация патологического очага, пластика гранулами «КоллапАн» (рис.43). Результат оперативного лечения через 1 год с момента операции: клинико-рентгенологически рецидива нет (рис.44).

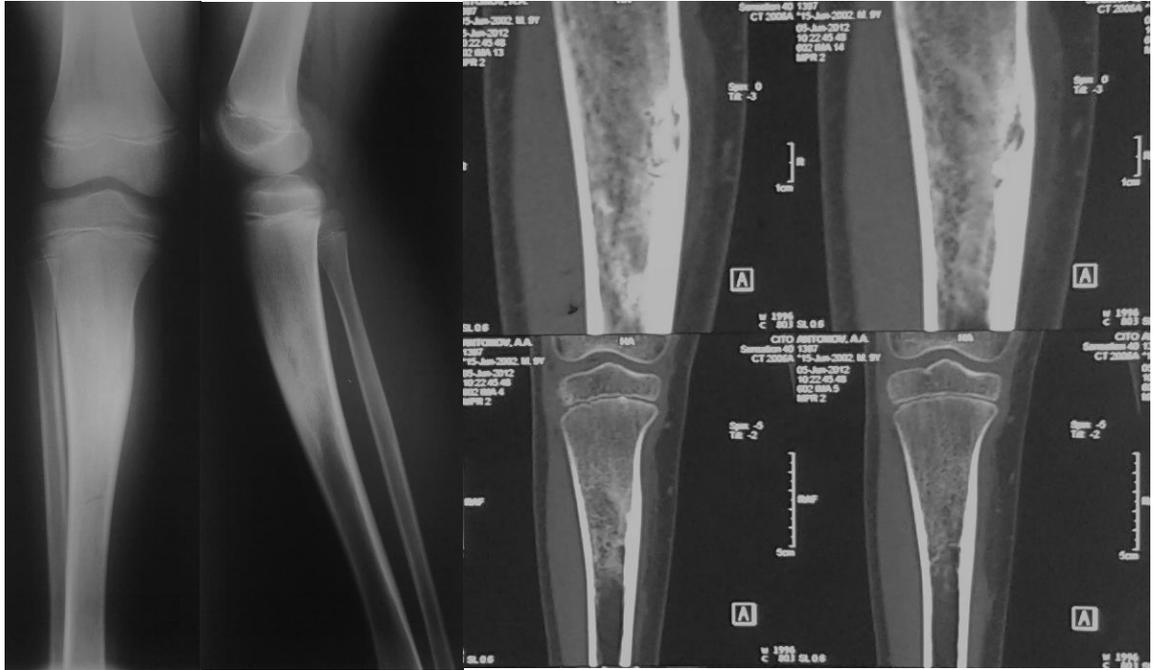


Рис. 42. Пациент А., 10 лет, и/б 5567, диагноз: первично-хронический остеомиелит правой большеберцовой кости. Рентгенограммы и КТ до операции.

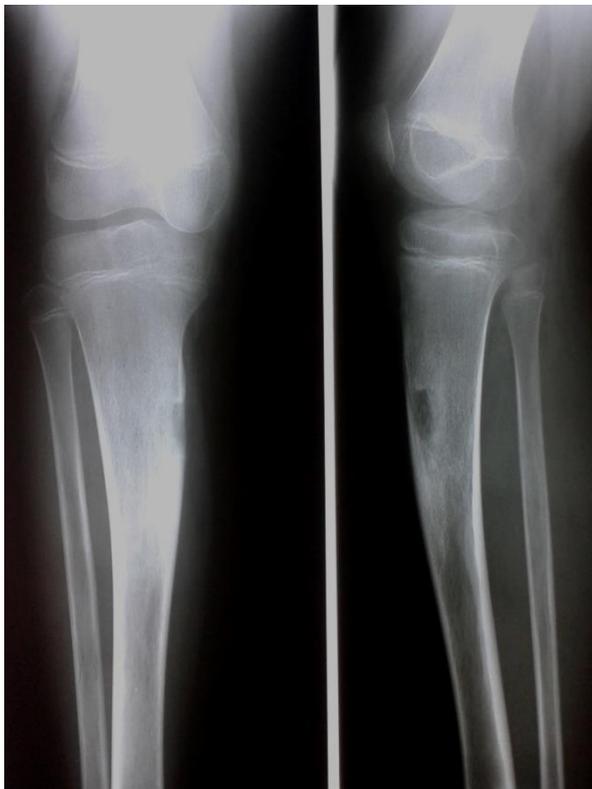


Рис. 43. Тот пациент. Рентгенограммы после операции.

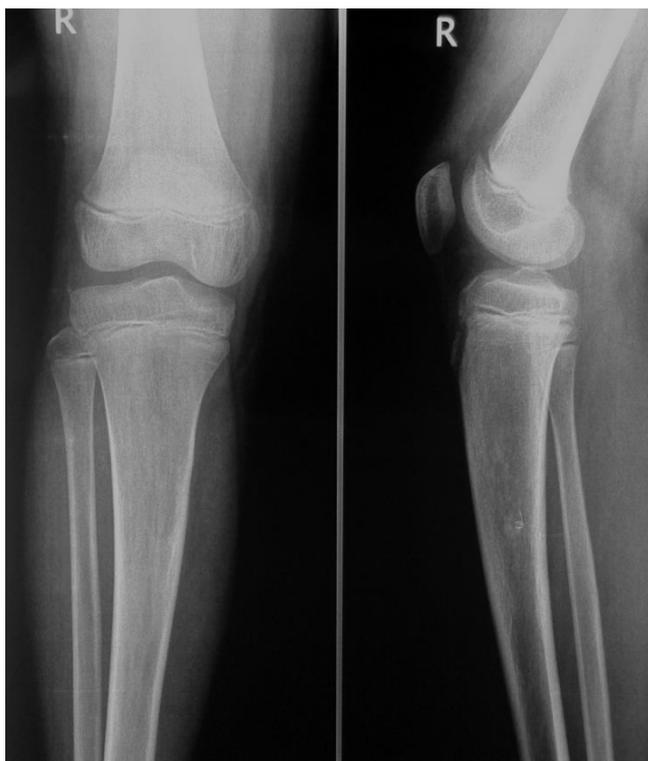


Рис. 44. Тот же пациент.  
Рентгенограммы через 1 год с  
момента операции.

### **Результаты комплексного лечения хронического остеомиелита у детей**

**Характеристика III группы пациентов.** С 2002 по 2016 годы комплексное лечение хронического остеомиелита проведено 42 пациентам в возрасте от 4 до 16 лет. Из них мальчиков было 23, девочек – 19, средний возраст составил 10 лет и 1 месяц.

По характеру патологического процесса пациенты распределялись следующим образом:

1. Первично-хронический остеомиелит – 39:
  - а. Монооссальное поражение – 31, из них
    - склерозирующий остеомиелит Гарре – 1,
    - первично-хронический остеомиелит других костей – 30.
  - б. Полиоссальное поражение – 8, из них
    - спондилит нескольких позвонков – 2
    - поражение нескольких костей скелета, исключая позвонки – 6.
2. Посттравматический хронический остеомиелит – 1
3. Ятрогенный ("спицевой") хронический остеомиелит – 2.

До обращения в отделение детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова 6 пациентам по месту жительства было выполнено одно или несколько оперативных вмешательств по поводу хронического остеомиелита, еще 1 пациентке оперативное вмешательство без имплантации "КоллапАна" было выполнено в условиях 11 отделения ЦИТО по поводу остеоидной остеомы (диагноз изменен после гистологического исследования операционного материала). 3 пациентам была выполнена биопсия с целью верификации диагноза (в ЦИТО – 1, остальные – в других лечебных учреждениях).

Результаты комплексного лечения, включавшего оперативное вмешательство с использованием "КоллапАна" и консервативное лечение с использованием иммунотерапии прослежены в сроки от 2 до 14 лет у 42 (100%) детей с хроническим остеомиелитом. В данной группе за весь период наблюдения рецидивов не выявлено. Сроки наблюдения от 2 до 4 лет составили у 12 детей, от 5 до 9 лет – у 19, 10 и более лет – у 11 пациентов. Поэтому отличный результат отмечен у 11 (26,2%) пациентов, хороший – у 19 (45,2%), удовлетворительный – у 12 (28,6%).

**Клинический пример.** Пациент К., 6 лет, и\б 3112 находился на лечении с диагнозом: первично-хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит с поражением дистального эпифиза левой бедренной кости и дистального метафиза правой бедренной кости (рис.45).

*История жизни:* ребёнок от 9-й беременности, 6-е роды, ягодичное предлежание, обвитие пуповины, масса при рождении 4300г., рост – 51см. Грудное вскармливание до 2 лет. До 1 года наблюдался у невролога с диагнозом перинатальная энцефалопатия. Привит по графику, детскими инфекциями не болел. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность не отягощена, в семье других заболевших ПХРМО нет. Сопутствующие заболевания: хронический тонзиллит, хронический фарингит, гепатомегалия, хронический рецидивирующий неревматоидный кардит, недостаточность митрального клапана, синдром легочной гипертензии, синкопальные состояния, астено-невротический синдром.

*История заболевания:* со слов родителей, в возрасте 3 лет перенес лихорадку неясного генеза с подъёмами температуры до 39-40° С в течение 7 дней, по поводу чего находился на стационарном лечении по месту жительства. После этого ребёнка стали беспокоить периодические боли в левом бедре. В последний год боли усилились, мальчик стал прихрамывать на левую ногу. Самостоятельно обратились в ЦИТО, после клинико-рентгенологического обследования поставлен вышеуказанный диагноз.

Результаты комплексного обследования представлены в таблице № 30.

Таблица № 30

## Результаты комплексного обследования пациента К., 6 лет

Показатель	Результат	Референсные значения
Посев из зева: <i>Str. pneumoniae</i>	$5 \times 10^6$ КОЕ/мл	отсутствие
II степень дисбиоза кишечника:		
<i>E. Coli</i>	$10^4$ КОЕ/г	$10^7 - 10^8$ КОЕ/г
Лактобактерии	$10^4$ КОЕ/г	$10^7 - 10^8$ КОЕ/г
Бифидобактерии	$10^8$ КОЕ/г	$10^9 - 10^{10}$ КОЕ/г
АТ к ядерным АГ ВЭБ	302 Ед/мл	< 5 Ед/мл
Иммуноглобулины сыворотки крови:		
IgA	1,6 г/л	0,44-3,95 г/л
IgG	13,26 г/л	7,3-14,1 г/л
IgM	0,56 г/л	0,55-2,1 г/л
IgE	3,8 Ед/мл	< 200Ед/мл
ААТ к ААГ органов и систем:		-20у.е... +10у.е.
дс-ДНК	-2	
в2-гликопротеину I	-16	
Fc-Ig фрагмент	6	
СоМ-02	-7	
в1-адренорецепторам сердца	8	
TrM-03	-3	
ANCA	21	
KiM-05	-6	
LuM-02	-7	
GaM-02	-17	
ItM-07	-7	
HMMP	3	
Инсулину	8	
Тиреоглобулину	6	
S100	10	
GFAP	11	
Индивидуальная активность гуморального звена иммунитета	-45	-40у.е... -10у.е.

Обращает на себя внимание повышение АТ к ядерному АГ ВЭБ в 60,4 раза, наличие в зева *Str. pneumoniae* и дисбиоз II степени, остальные показатели в пределах референсных значений.

При диагностике пищевой аллергии по замедленному типу индивидуальной гиперчувствительности к продуктам питания выявлено не было. Режим питания назначался с таким расчетом, чтобы ужин приходился на 18.30, а перерывы между приемами пищи были не более 3-4 часов.

Учитывая эпифизарную локализацию патологического очага, ребенку было выполнено малоинвазивное оперативное вмешательство: внутриочаговая пункция, промывание полости растворами антисептиков. После чего произведена пластика очага первично-хронического остеомиелита дистального отдела левой бедренной кости гелем "КоллапАн" с линкомицином. Конечность фиксирована задней гипсовой лонгетой от верхней трети бедра до нижней трети голени. Диагноз морфологически подтвержден. Микробиологический анализ операционного материала роста микрофлоры не дал. Очаг в дистальном

метафизе правой бедренной кости решено было не оперировать в связи с отсутствием жалоб.

В послеоперационном периоде назначено комплексное лечение согласно представленному алгоритму. После курса антибактериальной терапии, направленной против *Str. pneumoniae*, у пациента произошла смена микробного пейзажа зева, что потребовало назначения повторного курса антибиотиков с учётом чувствительности. Во время курса лечения применялись Полиоксидоний в свечах и местное орошение зева растворами антисептиков. При контроле посевов из зева патогенной флоры выявлено не было. Далее было проведено лечение ВЭБ курсом ацикловира и генферона по схеме, при контрольном исследовании АТ к ядерному АГ ВЭБ снизились в 1,6 раза и составили 190 Ед/мл. На протяжении всего курса консервативного лечения также назначались пробиотики (живые или лиофилизированные лакто- и бифидобактерии) по возрасту, что позволило, по результатам контрольных исследований кала, добиться восстановления нормальной микрофлоры кишечника.

При контрольном обследовании через 1 год отмечена частичная репарация в области очага в эпифизе левой бедренной кости и полная репарация очага в метафизе правой бедренной кости (рис.46), отсутствие патогенной и избыточного роста условно-патогенной флоры при посевах из зева, снижение АТ к ВЭБ до референсных значений, восстановление нормальной микрофлоры кишечника, показатели комплексной оценки аутоиммунитета также находились в пределах референсных значений.

В дальнейшем проводилась реабилитационная и профилактическая терапия, направленная на снижение риска заболеваний органов верхних и нижних дыхательных путей, профилактика рецидивов ГВИ и дисбиоза кишечника, курсы метаболической терапии не реже 1 раза в год, а также рекомендовано строгое соблюдение диеты и режима питания на протяжении всей жизни (рис.47).

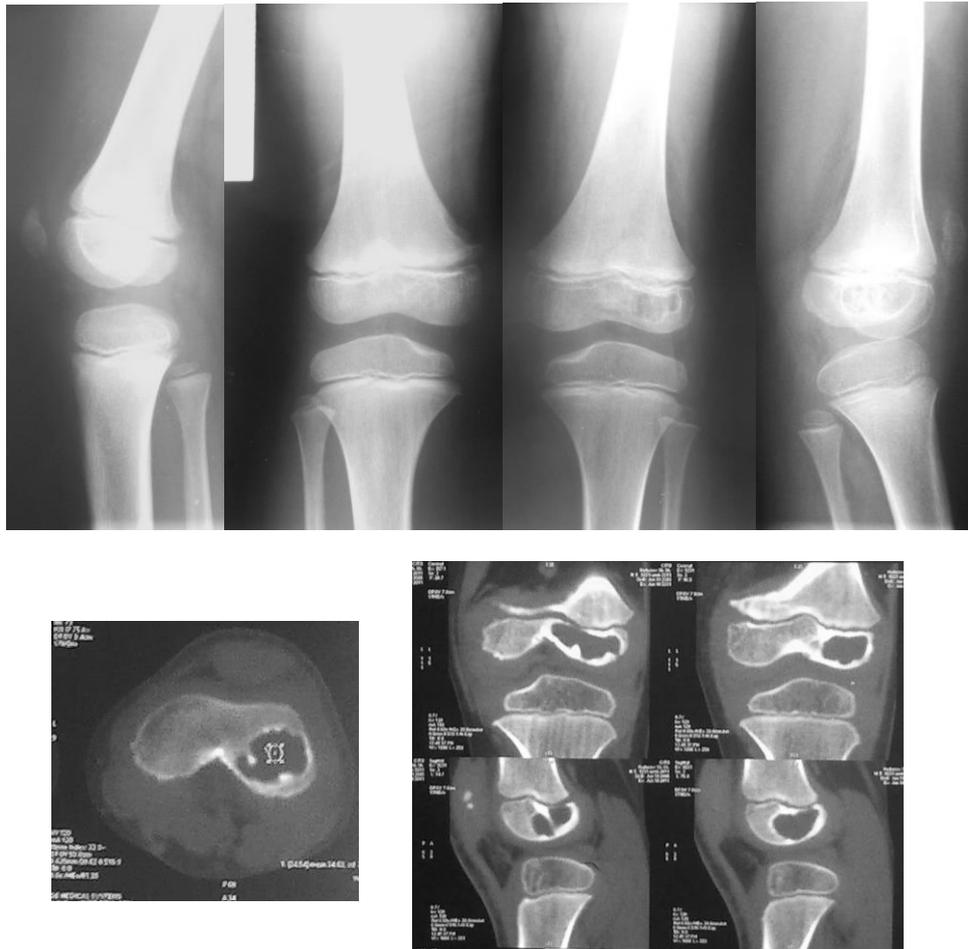


Рис. 45. Пациент К., 6 лет, и/б 3112. Диагноз: первично-хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит с поражением дистального эпифиза левой бедренной кости и дистального метафиза правой бедренной кости. Рентгенограммы и компьютерные томограммы до операции.

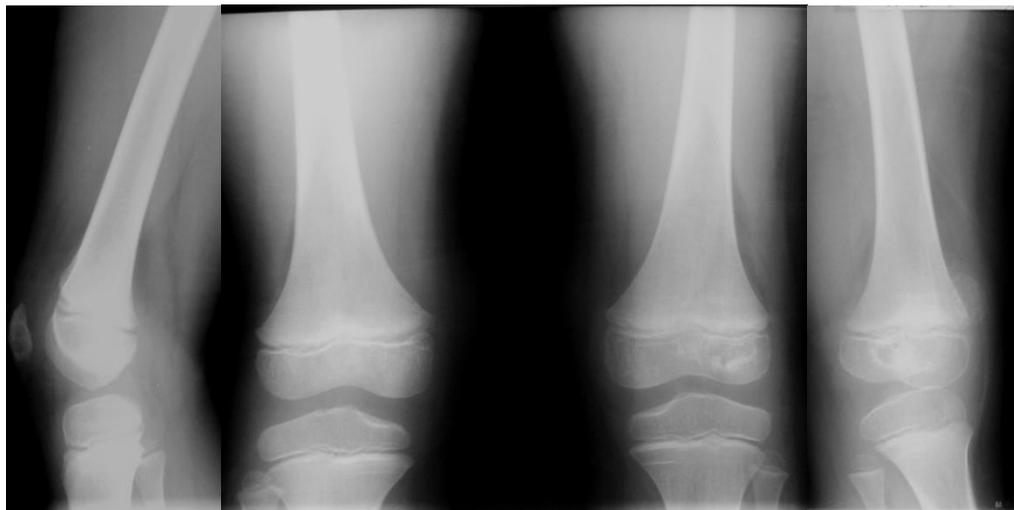


Рис. 46. Тот же пациент через год с момента операции и начала комплексного лечения: отмечается частичная репарация в области очага в эпифизе левой бедренной кости (оперирован) и полная репарация очага в метафизе правой бедренной кости (не оперирован).

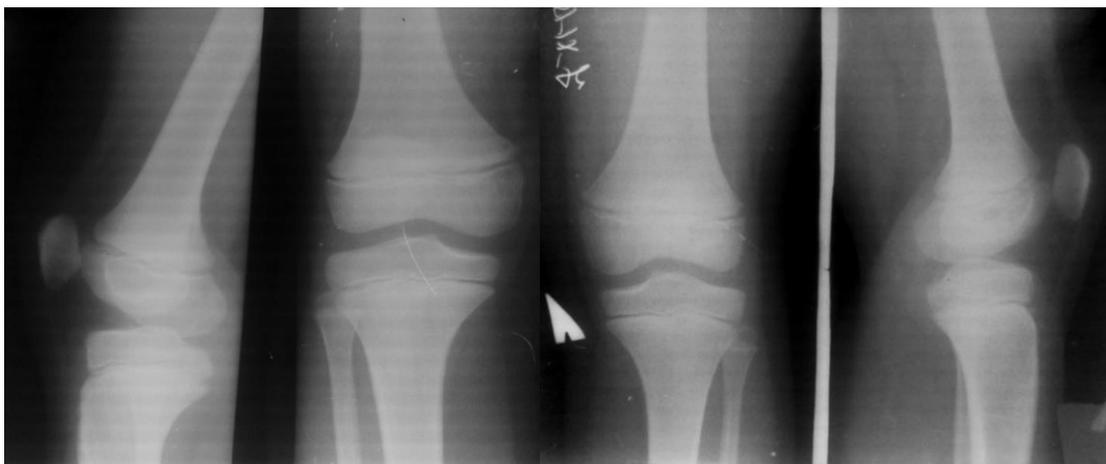


Рис. 47. Тот же пациент через 3 года с момента операции и начала комплексного лечения: отмечается полная репарация как в области очага в эпифизе левой бедренной кости (оперирован), так и в метафизе правой бедренной кости (не оперирован).

Данный пример иллюстрирует, что комплексный подход с использованием консервативного и хирургического методов является наиболее эффективным при лечении хронического остеомиелита у детей. В случае если оперативное лечение не показано (нет жалоб и нарушения функции пораженного сегмента) или невозможно (соматическое состояние пациента или категорический отказ родителей) показано комплексное консервативное лечение, динамическое наблюдение, в дальнейшем при необходимости решение вопроса об оперативном вмешательстве.

Таким образом, проведенный анализ результатов лечения ХОМ показал, что наименее благоприятные результаты получены в I группе при консервативном лечении. Во II группе результаты лечения были лучше, чем в I группе. В III группе результаты достигнуты значительно лучше, чем в I и благоприятнее, чем во II.

Как показано в таблице № 31, в I группе отличных результатов не было, а во II и III они составили 21% и 26,2% соответственно ( $p < 0,01$ ). Хорошие результаты в I группе были достигнуты всего в 34,3%, тогда как во II и III – 42,1% и 45,2% соответственно. Удовлетворительные результаты в I группе составили 53,1%, а во

II и III они достигли всего 23,7% и 28,6% соответственно. Неудовлетворительные результаты в I группе составили 12,5%, во II они достигли 13,3%, а в III группе неудовлетворительных результатов не было ( $p < 0,05$ ).

Таблица № 31

## Результаты лечения детей с хроническим остеомиелитом

Результат \ Группа	Отличный	Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный	Всего
I группа	0	11 (34,3%)	17 (53,1%)	4 (12,5%)	32
II группа	8 (21%)	16 (42,1%)	9 (23,7%)	5 (13,3%)	38
III группа	11 (26,2%)	19 (45,2%)	12 (28,6%)	0	42
Всего	19 (17%)	46 (41%)	38 (34%)	9 (8%)	112

В общей сложности у 112 пациентов после консервативного и оперативного лечения в отдаленном периоде отличные результаты составили 17%, хорошие – 41%, удовлетворительные – 34%, неудовлетворительные – 8%.

Если же брать только хирургический метод лечения ХОМ, который в отдаленном периоде прослежен у 80 больных, то отличные результаты лечения составили 23,8%, хорошие – 43,8%, удовлетворительные – 26,3% и неудовлетворительные – 6,3%.

## 5.2. Ошибки и осложнения

Учитывая отсутствие специфических клинико-рентгенологических признаков хронического остеомиелита у детей, нормальные показатели лейкоцитоза, отсутствие сдвига лейкоцитарной формулы влево и повышения СОЭ, стертость клинической симптоматики, а также жалобы ребёнка на боли преимущественно в ночное время, не во всех случаях диагноз первично-хронического остеомиелита был выставлен в ходе предоперационной подготовки. Диагностические ошибки выявлены нами у 6 (4,9%) детей. При этом в 1 случае ребёнку был поставлен диагноз хронический остеомиелит, а оказался

хондроматоз бедренной кости, а у 5 пациентов остеомиелит не был диагностирован, и дети были оперированы по поводу других заболеваний (остеоидная остеома – 4, неостеогенная фиброма – 1).

Для иллюстрации приводим следующее **клиническое наблюдение**. Пациентка Ф., 11 лет, и/б 727, находилась на лечении с 13.02.2012 по 27.02.2012. Поступила с диагнозом: хронический остеомиелит нижней трети левой бедренной кости (рис.48).

*История жизни:* рождена в срок от нормально протекавшей беременности. В возрасте 20 дней по месту жительства диагностирован гнойный гонит неясного генеза левого коленного сустава, лечилась консервативно, стационарно. Грудное вскармливание до 1 года. В развитие от сверстников не отставала. Привита по возрасту. Хронические, наследственные, аллергические заболевания отрицает. Сопутствующие заболевания не выявлены.

*История заболевания:* боли в левом коленном суставе стали беспокоить за 3 месяца до обращения в поликлинику ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова без видимой причины. Самостоятельно не лечилась. После клинко-рентгенологического обследования с учётом данных КТ поставлен вышеуказанный диагноз, рекомендовано оперативное лечение, в качестве предоперационной подготовки направлена на консультацию к иммунологу.

Результаты комплексного обследования представлены в таблице № 32.

Таблица № 32

## Результаты комплексного обследования пациентки Ф., 11 лет

Показатель	Результат	Референсные значения
Посев из зева: патогенной флоры не выявлено		
Титр АТ (IgG) к внутриклеточным инфекциям	Не выявлено	
I степень дисбиоза кишечника: Лактобактерии Бифидобактерии	10 <sup>6</sup> КОЕ/г 10 <sup>8</sup> КОЕ/г	10 <sup>7</sup> - 10 <sup>8</sup> КОЕ/г 10 <sup>9</sup> - 10 <sup>10</sup> КОЕ/г
Гистологическая копрология: не проводилась, т.к. нет показаний		
АТ к капсидным АГ ВЭБ АТ к ЦМВ	4 Ед/мл 10 Ед/мл	< 5 Ед/мл < 12 Ед/мл
Иммуноглобулины сыворотки крови: IgA IgG IgM IgE	3,6 г/л 10,1 г/л 1,3 г/л 4,3 Ед/мл	0,44-3,95 г/л 7,3-14,1 г/л 0,55-2,1 г/л < 200Ед/мл
ААТ к ААГ органов и систем: дс-ДНК в2-гликопротеину I Fc-Ig фрагмент CoM-02 v1-адренорецепторам сердца TrM-03 ANCA KiM-05 LuM-02 GaM-02	2 -17 20 8 -19 -14 5 -11 -12 -1	-20у.е... +10у.е.

ItM-07	0	
HMMP	-5	
Инсулину	9	
Тиреоглобулину	0	
S100	15	
GFAP	3	
Индивидуальная активность гуморального звена иммунитета	-39	-40y.e... +10y.e.

*При комплексном обследовании хронической инфекции и сопутствующей соматической патологии выявлено не было, показатели гуморального иммунитета находились в пределах референсных значений, в связи с чем, не было показаний для назначения консервативного лечения в предоперационном периоде.*

*Была выполнена операция: краевая резекция нижней трети левой бедренной кости, пластика гранулами «КоллапАн» (рис.49). Конечность фиксирована циркулярной гипсовой повязкой от верхней трети бедра до кончиков пальцев. Послеоперационный период протекал без особенностей. Микробиологический анализ операционного материала роста микрофлоры не дал. Гистологическое заключение 990-99/12 от 16.03.12г.: картина хондроматоза с участками роста по межкостным пространствам. В дальнейшем пациентка продолжила динамическое наблюдение в поликлинике ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова.*



Рис 48. Пациентка Ф., 11 лет, и/б 727, диагноз: хондроматоз нижней трети левой бедренной кости. Рентгенограммы и компьютерные томограммы до операции.

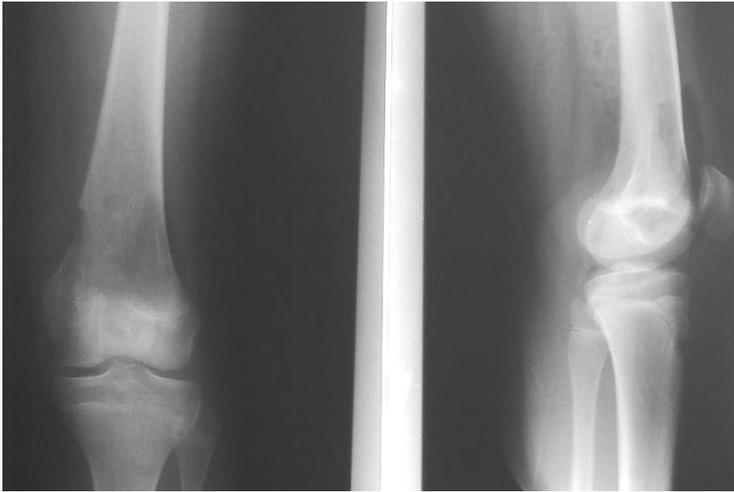


Рис. 49. Та же пациентка. Рентгенограммы после операции.

Приведенный пример показывает, что окончательный диагноз может быть поставлен только после морфологического исследования патологической ткани из очага деструкции. Однако усомниться в диагнозе хронического остеомиелита позволяет отсутствие указаний в анамнезе на частые простудные, инфекционные заболевания и отсутствие каких-либо изменений показателей крови, а также «чистые» посевы при комплексном обследовании ребёнка.

*Пациентка Ч., 15 лет, и/б 4898, находилась на лечении с 12.09.2013г. по 26.09.2013г. с диагнозом: хронический остеомиелит средней трети правой большеберцовой кости (рис.50).*

*История жизни: рождена в срок от нормально протекавшей беременности, при родах – обвитие пуповины. Грудное вскармливание до 1 года 2 месяцев. В развитие от сверстников не отставала. Привита по возрасту. Отмечает аллергическую реакцию на цитрусовые в виде крапивницы. Сопутствующие заболевания: ВСД, хр. тонзиллит.*

*История заболевания: появление болей в средней трети голени связывает с травмой (упала, ударилась ногой), произошедшей за год до обращения в поликлинику ФГБУ ЦИТО им Н.Н. Приорова. Лечилась консервативно с положительным эффектом, но через полгода боли возобновились, стали носить периодический характер. Обратилась в поликлинику ФГБУ ЦИТО им Н.Н. Приорова, после клинико-рентгенологического обследования поставлен вышеуказанный диагноз, рекомендовано оперативное лечение, от которого родители воздержались. Направлена на консультацию к иммунологу.*

*Результаты комплексного обследования представлены в таблице № 33.*



количествах превышающих референсные значения, что потребовало повторного курса лечения.

Так же было проведено лечение ВЭБ и ЦМВ курсом валацикловира и генферона по представленной схеме. На протяжении всего курса консервативного лечения также назначались пробиотики (живые или лиофилизированные лакто- и бифидобактерии) по возрасту для поддержания нормальной микрофлоры кишечника.

При диагностике пищевой аллергии по замедленному типу была выявлена индивидуальная гиперчувствительность к коровьему молоку, творогу, сыру и мёду. В связи с этим была рекомендована диета, исключая эти продукты из рациона питания. Режим питания назначался с таким расчетом, чтобы ужин приходился на 18.30, а перерывы между приемами пищи были не более 3-4 часов.

Однако, несмотря на проведенное лечение, ребёнка продолжали беспокоить боли в пораженной конечности, которые стали носить постоянный характер. В связи с чем, было принято решение об оперативном лечении. После постановки КТ-ориентира (рис.51) была выполнена операция: краевая резекция средней трети правой большеберцовой кости, остеоперфорация, пластика гранулами "КоллапАн" (рис.52). Конечность фиксирована циркулярной гипсовой повязкой от верхней трети бедра до кончиков пальцев. Микробиологический анализ операционного материала роста микрофлоры не дал. В послеоперационном периоде было продолжено консервативное лечение и динамическое наблюдение в поликлинике ФГБУ ЦИТО им Н.Н. Приорова.

При контрольном обследовании через 1 год отмечена реканализация правой большеберцовой кости (рис.53), нормализация титров АТ к *Mycoplasma hominis*, ЦМВ и ВЭБ, устранение гельминтоза, показатели комплексной оценки аутоиммунитета также находились в пределах референсных значений.

В дальнейшем проводилась реабилитационная и профилактическая терапия, направленная на снижение риска заболеваний органов верхних и нижних дыхательных путей, профилактика внутриклеточной инфекции, рецидива ГВИ, курсы метаболитной терапии не реже 1 раза в год, а также рекомендовано строгое соблюдение диеты и режима питания на протяжении всей жизни.

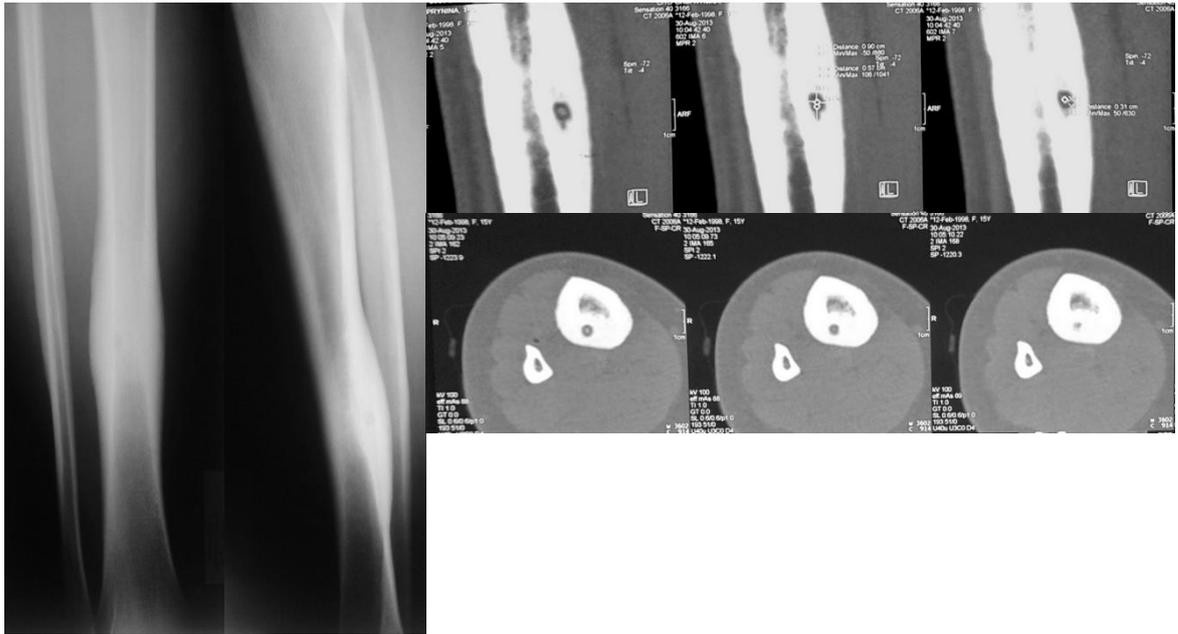


Рис. 50. Пациентка Ч., 15 лет, и/б 4898, диагноз: хронический остеомиелит средней трети правой большеберцовой кости. Рентгенограммы и компьютерные томограммы до операции.

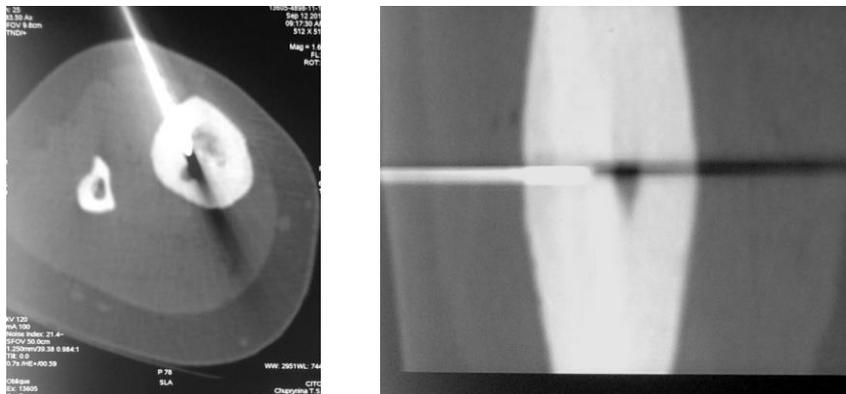


Рис. 51. Та же пациентка, установка КТ-ориентира;



Рис. 52. Та же пациентка, рентгенограммы после операции;



Рис. 53. Та же пациентка, рентгенограммы через 2 года после операции.

Данная иллюстрация наглядно показала, что консервативная терапия не всегда эффективна, а отказ от оперативного лечения только увеличивает длительность вялотекущего воспалительного процесса.

Из 90 оперированных больных рецидив заболевания выявлен в 5 (5,5%) случаях. У 2 детей при первичном обращении в поликлинику ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова очаги первично-хронического остеомиелита располагались в непосредственной близости от зоны роста, что исключало возможность открытой операции без её повреждения. Поэтому им было выполнено пункционное

введение геля "КоллапАн" под контролем ЭОП по описанной выше методике. У мальчика 12 лет (рис.54) рецидив случился через 1 год и 7 месяцев, к этому времени произошла полная репарация очага в проксимальном эпифизе большеберцовой кости после введения геля "КоллапАн" (рис.55) и частичная репарация очага в проксимальном метафизе, отдаление его от зоны роста, что позволило выполнить открытое оперативное вмешательство с использованием гранул "КоллапАна" (рис.56). В настоящий момент с последней операции прошло 6 лет, клинико-рентгенологических данных за рецидив нет, длина конечностей равная (рис.57).



Рис. 54. Пациент Ч., 13 лет, и\б 1509, диагноз: хронический остеомиелит проксимального эпиметафиза левой большеберцовой кости. Рентгенограммы до операции: поражение эпифизарной и метафизарной зон.



Рис. 55. Тот же пациент. Выполнена операция: внутриочаговая пункционная пластика эпифиза и метафиза левой большеберцовой кости гелем "КоллапАн" под контролем ЭОП.



Рис. 56. Тот же пациент. Рентгенограммы через 1 год и 7 месяцев после операции: репарация очага в эпифизе, рецидив хронического воспалительного процесс в метафизе левой большеберцовой кости.



Рис. 57. Тот же пациент. Рентгенограммы через 6 лет после краевой резекции, санации патологического очага и имплантации гранул "КоллапАна" в проксимальный метафиз левой большеберцовой кости: репарация в области очага, восстановление структуры кости.

У девочки 11 лет рецидив произошел через 5 лет после пункционного введения геля "КоллапАн" в очаг, расположенный в верхней трети правой большеберцовой кости. К этому времени зона роста у ребенка перестала функционировать, что позволило выполнить открытую операцию: краевую резекцию с имплантацией гранул "КоллапАна". С момента последней операции прошло 3 года, клинико-рентгенологически данных за рецидив нет, отмечается репарация очага, длина конечностей равная.

У остальных 3 пациентов рецидив развился после выполнения краевой резекции пораженной кости, санации патологического очага с имплантацией гранул "КоллапАна". В первый год наблюдения рецидив случился у 2 пациентов, у одного – через 2 года. При повторном обращении им также была выполнена операция: краевая резекция, санация патологического очага, имплантация гранул "КоллапАна". В настоящее время результаты лечения пациентов после повторной открытой операции прослежены в сроки от 3 до 9 лет, клинико-рентгенологических данных за рецидив не выявлено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический остеомиелит является широко распространенным заболеванием, охватывая до 10% всех стационарных больных с гнойной патологией и занимая до 6% в структуре патологии опорно-двигательной системы. Число больных гематогенным остеомиелитом не имеет тенденции к уменьшению. В России и странах СНГ сохраняется высокий уровень перехода из острой стадии в хроническую – 3,1%-30% случаев.

Наряду с хроническим остеомиелитом, как последствием острого гематогенного или травматического остеомиелита, отмечена тенденция роста первично-хронического остеомиелита, этиология и патогенез которого недостаточно изучены.

В настоящее время все большую актуальность приобретают хронические вирусные и внутриклеточные инфекции, как причины развития вялотекущих длительных воспалительных процессов. Для детей с хроническим остеомиелитом характерна полиморбидность, наличие хронической бактериально-вирусной инфекции, вторичного иммунодефицитного состояния. При отсутствии лечения хронической бактериально-вирусной инфекции вторичное иммунодефицитное состояние усугубляется в послеоперационном периоде, что ведет к снижению эффективности оперативного лечения и рецидивированию воспалительного процесса.

По-прежнему сохраняется высокой частота неудовлетворительных результатов после оперативных методов лечения хронического остеомиелита (рецидивы, функциональная неполноценность конечностей, ампутации) и в наше время достигают от 9%-20% до 30%-56%. В связи с чем, продолжаются исследования, направленные на разработку новых методов лечения и профилактики хронического остеомиелита.

На основании вышеизложенного можно утверждать, что анализ преморбидного фона, выявление и лечение хронических бактериально-вирусных инфекций, коррекция ВИДС могут выявить у пациента дополнительные звенья

этиопатогенеза хронического остеомиелита, что позволит добиться улучшения качества комплексного лечения и пролонгировать ремиссию.

Целью настоящей работы является улучшение результатов лечения пациентов с хроническим остеомиелитом в результате изучения сопутствующей патологии и комплексного лечения с учетом выявленных этиопатогенетических факторов.

На основе анализа большого клинического материала изучены сопутствующие заболевания и патологические состояния у детей с хроническим остеомиелитом.

На основе выявленных этиопатогенетических факторов, участвующих в рецидивировании хронического остеомиелита у детей, обоснован комплексный подход к лечению хронического остеомиелита с применением хирургического метода и последующей профилактикой рецидивов.

Разработан метод профилактики рецидивов хронического остеомиелита с учетом наиболее значимых этиопатогенетических факторов поддержания его хронического течения.

Разработаны различные методы хирургического лечения в зависимости от топографии очага хронического остеомиелита, его размера и расположения относительно зоны роста. Обосновано применение различных форм синтетического имплантата "КоллапАн" в зависимости от выбранного метода оперативного лечения.

На основании выявленных факторов, способствующих рецидивированию хронического остеомиелита, таких как персистирующая бактериально-вирусная инфекция, сопутствующие соматические заболевания, вторичное иммунодефицитное состояние разработано комплексное этиопатогенетическое лечение хронического остеомиелита у детей с использованием иммунотерапии, противовирусных препаратов, антибиотикотерапии с учетом чувствительности. Также даны рекомендации по санации выявленных очагов хронической инфекции и лечению впервые выявленных хронических заболеваний внутренних органов и систем.

Сформулированы показания к оперативному лечению очагов хронического остеомиелита, расположенных как в труднодоступных местах, при непосредственной близости от сосудисто-нервных пучков, зон роста или с поражением её, так и в отдалении от них.

Определены возможные способы лечения различных форм хронического остеомиелита у детей. При отсутствии противопоказаний необходимо выполнение оперативного вмешательства с последующей консервативной терапией. При наличии противопоказаний или отказе пациента (родителей) от оперативного лечения показано проведение курса консервативного лечения с последующим повторным решением вопроса об оперативном вмешательстве.

Работа основана на анализе 122 клинических наблюдениях пациентов с различными формами хронического остеомиелита. Возраст больных варьировал от 1 года 10 месяцев до 18 лет, средний возраст составил 10 лет и 7 месяцев. Из них мальчиков было 66, девочек – 56. По характеру патологического процесса пациенты распределялись следующим образом:

1. Первично-хронический остеомиелит – 117:

а. Монооссальное поражение – 77, из них абсцесс Броди – 1, склерозирующий остеомиелит Гарре – 2, гиперостоз ключицы – 3; спондилит 1 позвонка – 1; первично-хронический остеомиелит других костей – 70 пациентов;

б. Полиоссальное поражение - 40, из них спондилит нескольких позвонков – 5; сочетание спондилита одного или нескольких позвонков с поражением других костей скелета – 5; поражение нескольких костей скелета, исключая позвонки – 30 пациентов.

2. Посттравматический хронический остеомиелит – 3

3. Ятрогенный ("спицевой") хронический остеомиелит – 2.

При монооссальных формах первично-хронического остеомиелита поражались: бедренная – 24 случая, большеберцовая – 24, плечевая – 6, единичное поражение фаланги пальца кисти – 4, подвздошная – 4, малоберцовая – 2, гиперостоз ключицы – 3, плюсневая – 3, вертлужная впадина – 2, лучевая, пяточная, локтевая кости, сакроилеит и спондилит по 1 случаю.

При абсцессе Броди была поражена большеберцовая кость, при склерозирующем остеомиелите Гарре – бедренные кости.

При многоочаговом поражении встречались дети с двумя очагами хронического остеомиелита – 20 человек, три очага выявлено у 8 детей, четыре очага – у 5 детей, 5 очагов – у 4 пациентов, 7 очагов – у 1 ребёнка, 10 очагов – у 1 ребёнка, 17 очагов – у 1 ребёнка. Всего у 40 детей выявлено 134 патологических очага, а у 10 пациентов выявлено 18 симметричных локализаций очагов.

По давности возникновения заболевания пациенты распределились следующим образом (табл.): от 1 до 3 месяцев – 16 человек, от 4 до 6 месяцев – 20, от 7 до 9 месяцев – 11, 10-12 месяцев – 6, 1-2 года – 43, 3-4 года – 18, 5-6 лет – 5 и более 6 лет – 3.

Ко всем пациентам применялась общепринятая схема клинического обследования, включающая сбор жалоб, анамнеза, общий осмотр педиатра с оценкой состояния органов и систем организма, ЭКГ. Пациентам с поражением позвоночника проводилось динамическое неврологическое наблюдение в до и послеоперационном периоде. Проводились клиничко-лабораторные исследования крови, мочи, исследование крови на сифилис, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию. Выполнялась рентгенография пораженного сегмента. При необходимости выполнялись компьютерная томография и магнитно-резонансная томография.

Комплексное обследование для выявления хронической бактериально-вирусной инфекции и сопутствующей соматической патологии проведено 74 пациентам детского возраста с хроническим остеомиелитом. У 100% детей выявлена сопутствующая соматическая патология. У 36 (48,7%) детей имелись 4 и более сопутствующих заболеваний, у 14 (19%) – 3, у 16 (21,6%) – 2, у 8 (10,8%) пациентов – 1 заболевание.

У 62 (83,8%) обследованных детей были выявлены хронические заболевания верхних и нижних дыхательных путей. Из хронических ЗВДП наиболее часто встречались тонзиллит – 47 (63,5%) и фарингит – 21 (28,3%) пациентов. Значительно реже встречались аденоидит и отит – по 6 (8,1%), ринит – 3 (4%) и верхнечелюстной синусит – 1 (1,4%). Хронические ЗНДП встречались значительно

реже, их них наиболее часто выявлен бронхит у 7 (9,5%) пациентов, atopическая бронхиальная астма и трахеобронхит выявлены у 3 (4%) и 1 (1,4%) ребенка соответственно. У 23 (31,1%) детей отмечались различные сочетания хронических заболеваний дыхательных путей. Распространенность заболеваний верхних и нижних дыхательных путей среди детей с хроническим остеомиелитом достоверно выше, чем среди всего детского населения РФ, они обусловлены хроническими бактериально-вирусными процессами, участвующими в патогенезе основного заболевания.

Из 74 обследованных детей у 54 (73%) имелись хронические заболевания желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто выявлялись заболевания гепатобилиарной системы – 36 детей, что составило 48,6%. Среди них дисфункциональные расстройства желчевыводящей системы – у 29 (39,2%), хронический холецистит – у 4 (5,4%) и реактивный гепатит – у 3 (4%) больных. Значительно реже встречались такие хронические заболевания как панкреатит – у 14 (18,9%), гастродуоденит – у 9 (12,2%) и гастрит – у 7 (9,5%) детей. В единичных случаях выявлены хронический эзофагит и колит – 3 (4%) и 1 (1,4%) наблюдение соответственно. Сочетанное поражение органов пищеварительной системы было выявлено у 16 (21,6%) детей. Таким образом, в обследованной группе детей с хроническим остеомиелитом в 73% случаев выявлены хронические заболевания пищеварительного тракта. При этом наиболее часто у детей с хроническим остеомиелитом поражались органы гепатобилиарной системы, в то время как среди детского населения РФ наиболее часто встречающимся хроническим заболеванием ЖКТ является хронический гастрит ( $p < 0,05$ ).

У 23 (31,1%) детей диагностированы различные виды аллергопатологии. Наличие различных вариантов аллергопатологии и пищевой аллергии немедленного или замедленного типов поддерживает хронические воспалительные процессы не только в "органах-мишенях" (кожа, ЖКТ, слизистая оболочка носоглотки, лёгкие), но и усугубляет течение хронического воспалительного процесса в костной ткани.

У 20 обследованных детей (27%) выявлены заболевания нервной системы, дисплазия соединительной ткани – 14 (19%) детей, заболевания сердечнососудистой системы – у 11 (14,9%), эндокринопатии – у 11 (14,9%), заболевания опорно-двигательного аппарата – у 8 (10,8%) больных.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее часто у детей с хроническим остеомиелитом имеют место заболевания дыхательных путей (83,8%) и пищеварительной системы (73%), которые участвуют в этиопатогенетическом развитии и рецидивировании воспалительных процессов в костной ткани. А также у 69,2% детей встречаются другие сопутствующие заболевания, которые ухудшают механизмы адаптации организма ребёнка, поддерживая хронизацию воспалительных процессов различного генеза, усугубляя течение основного заболевания.

У 62 больных проведен посев отделяемого из зева для выявления бактериальной или грибковой флоры. У 58 (93,5%) пациентов при посеве из зева выявлена патогенная и/или большое количество условно-патогенной флоры, при этом у 39 (67,2%) больных отмечались ассоциации микроорганизмов, а у 19 (32,8%) – монокультура. Большинство выделенных из зева микроорганизмов были чувствительны к основному спектру антибактериальных препаратов.

Посев кала на бактериальную флору толстого кишечника у детей с хроническим остеомиелитом был выполнен у 59 детей. У 8 (13,6%) детей не выявлено изменений микрофлоры кишечника, а у 51 (86,4%) ребёнка выявлены изменения, характерные для различных степеней дисбиоза кишечника. У 20 (39,2%) детей выявлена I, у 14 (27,5%) – II и у 17 (33,3%) – III степень дисбиоза кишечника. Кроме того, при I степени дисбиоза кишечника у 50% пациентов в посевах из зева обнаруживались патогенные и/или условно-патогенных бактерий в больших количествах, при II – у 60%, а при III – у 63,6% детей.

В нашем исследовании у 43 (58,1%) детей с хроническим остеомиелитом в крови обнаружены антитела класса G к вирусам Эпштейна-Барр, цитомегаловирусу и вирусам простого герпеса 1, 2, 3 и 6 типов, причем более чем в половине случаев обнаружены несколько типов вирусов группы герпеса. Наиболее часто ассоциация

вирусов отмечена при многоочаговом остеомиелите, остеомиелите Гарре и костей таза.

Внутриклеточные инфекции выявлены у 9 детей с хроническим остеомиелитом.

Диагностика гельминтозов методом гистологической копрологии проведена у 26 детей из групп риска, у 22 (84,6%) детей выявлены гельминты.

У 74 пациентов определяли уровни основных классов иммуноглобулинов А, М, G, E в крови, отклонения выявлены у 22 (29,7%). Проведен анализ взаимосвязи уровней иммуноглобулинов и клинического течения хронического остеомиелита. Обнаружено, что у 16 детей (72,7%) с отклонениями уровней Ig А, М, G была многоочаговая рецидивирующая форма первично-хронического остеомиелита.

При комплексной оценке аутоиммунитета проводилось определение уровня ААТ к органам и системам (пищеварительная, дыхательная, сердечнососудистая, эндокринная и т.д.) по 24 маркерам. Анализ результатов данного исследования позволяет рассматривать хронический воспалительный процесс костной ткани не как изолированную патологию, а как комплексную проблему, в которую вовлечены основные органы и системы ребёнка. Оценка аутоиммунитета способствует ранней диагностике патологий различных органов и систем, поддерживающих хронический воспалительный процесс в костной ткани, что необходимо для своевременного комплексного лечения хронического остеомиелита и предотвращения рецидивов.

В результате проведенных исследований с целью оптимизации процесса диагностики сопутствующих хронических инфекционных заболеваний и для выявления дополнительных звеньев патогенеза хронического остеомиелита у детей нами разработан алгоритм обследования детей с подозрением на хронический остеомиелит.

До обращения в отделение детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова 55 пациентам по месту жительства было выполнено одно или несколько оперативных вмешательств по поводу хронического остеомиелита.

Всего у 122 пациентов в условиях отделения детской костной патологии и подростковой ортопедии ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова было выполнено 103 оперативных вмешательства с имплантацией "КоллапАна" в виде гранул или геля. Из них пункционное введение "КоллапАн"- геля было выполнено 21 раз 18 пациентам.

Микробиологическое исследование операционного материала выполнялось всем пациентам, которым проводилось оперативное вмешательство – всего 90 человек. Микрофлора из очага остеомиелита была выявлена у 28 (31%) пациентов. Из них у 18 человек был первично-хронический остеомиелит с наличием одного очага, у 6 – первично-хронический многоочаговый остеомиелит, у 4 – посттравматический хронический остеомиелит. Наиболее часто (56%) в посевах встречался золотистый стафилококк. При этом резистентный штамм был получен только в 1 случае, остальные оказались чувствительными к основному спектру антибиотиков. В 1 одном случае был выявлен резистентный штамм *S. epidermidis*.

Оценка отдаленных результатов лечения проводилась нами по пятибалльной шкале:

- Отличный – стойкая ремиссия 10 лет и более;
- Хороший – стойкая ремиссия от 5 до 9 лет;
- Удовлетворительный – стойкая ремиссия от 2 до 4 лет;
- Неудовлетворительный – обострение хронического воспалительного процесса (рецидив) до 2 лет динамического наблюдения после проведенного лечения;

С целью объективного изучения результатов лечения все 122 пациента были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения:

I группа – пациенты получили только консервативное лечение с учетом соматического статуса – 32 человека.

II группа – пациенты пролечены только хирургическим методом с использованием композитного имплантата "КоллапАн" – 48 человек;

III группа – пациенты пролечены с использованием комплексного метода, включавшего оперативное вмешательство с имплантацией композитного

материала "КоллапАн" и консервативное лечение с учетом соматического статуса – 42 человека.

Все группы были сопоставимы по возрасту, полу и характеру патологического процесса.

Ближайшие результаты лечения детей с хроническим остеомиелитом прослежены у всех 122 больных. Эффективность консервативного лечения оценивалась по наступлению ремиссии после одного или несколько курсов, а оперативного – по заживлению послеоперационной раны и через 3 месяца во время снятия гипсовой повязки.

Отдаленные результаты прослежены нами у 112 (91,8%) пациентов в сроки от 1 до 13 лет. В I и III группе результаты прослежены у всех пациентов. Во II группе на контрольные обследования не явилось 10 человек, что, скорее всего, связано с отсутствием жалоб и больные не считали необходимым являться на консультацию. Поэтому в этой группе отдаленные результаты изучены у 38 (79,2%) пациентов.

В результате проведенного консервативного лечения только у 11 (34,4%) больных удалось добиться ремиссии более 5 лет, что расценено нами как хороший результат лечения. Удовлетворительный – у 17 (53,1%) детей, у которых ремиссия сохраняется от 2 до 5 лет. Неудовлетворительный – у 4 (12,5%) детей, у которых ремиссии добиться не удалось, и пациенты были прооперированы.

Ближайшие результаты хирургического лечения с использованием имплантата "КоллапАн" прослежены у всех 48 пациентов. У 2 (4,2%) детей наступили рецидивы в течение первого года после операции. Им потребовалось повторное оперативное лечение.

Отдаленные результаты изучены в сроки от 2 до 14 лет у 38 (79,2%) детей с хроническим остеомиелитом. В сроки от 1 до 5 лет первые признаки рецидива заболевания выявлены у 3 детей (7,9%). У 33 детей данных за рецидив выявлено не было, но период наблюдения у них был различный. У 9 детей он составил от 2 до 4 лет, у 16 – от 5 до 9 лет, а у 8 – 10 и более лет. Поэтому отличный результат во

второй группе отмечен у 8 (21%) детей, хороший – у 16 (42,1%), удовлетворительный – у 9 (23,7%), неудовлетворительный – у 5 (13,2%) детей.

Результаты комплексного лечения, включавшего оперативное вмешательство с использованием "КоллапАна" и консервативное лечение с использованием иммунотерапии прослежены в сроки от 2 до 12 лет у 42 (100%) детей с хроническим остеомиелитом. В данной группе за весь период наблюдения рецидивов не выявлено. Сроки наблюдения от 2 до 4 лет составили у 12 детей, от 5 до 9 лет – у 19, 10 и более лет – у 11 пациентов. Поэтому отличный результат отмечен у 11 (26,2%) пациентов, хороший – у 19 (45,2%), удовлетворительный – у 14 (28,6%).

Проведенный анализ результатов лечения ХОМ показал, что наименее благоприятные результаты получены в I группе при консервативном лечении. Во II группе результаты лечения были лучше, чем в I группе. В III группе результаты достигнуты значительно лучше, чем в I и благоприятнее, чем во II. В I группе отличных результатов не было, а во II и III они составили 21% и 26,2% соответственно. Хорошие результаты в I группе были достигнуты всего в 34,3%, тогда как во II и III – 42,1% и 45,2% соответственно. Удовлетворительные результаты в I группе составили 53,1%, а во II и III они составили 23,7% и 28,6% соответственно. Неудовлетворительные результаты в I группе составили 12,5%, во II они достигли 13,3%, а в III группе неудовлетворительных результатов не было ( $p < 0,05$ ).

В общей сложности у 112 пациентов после консервативного и оперативного лечения в отдаленном периоде отличные результаты составили 17%, хорошие – 41%, удовлетворительные – 34%, неудовлетворительные – 8%.

Если же брать только хирургический метод лечения ХОМ, который в отдаленном периоде прослежен у 80 больных, то отличные результаты лечения составили 23,8%, хорошие – 43,8%, удовлетворительные – 26,3% и неудовлетворительные – 6,3%.

Диагностические ошибки выявлены нами у 6 (4,9%) детей. При этом в 1 случае ребенку в предоперационном периоде был поставлен диагноз хронический остеомиелит, а после морфологического исследования патологической ткани из

очага оказался хондроматоз бедренной кости, у 5 пациентов в предоперационном периоде остеомиелит не был диагностирован, и дети были оперированы по поводу других заболеваний (остеоидная остеома – 4, неостеогенная фиброма – 1).

Из 90 оперированных больных рецидив заболевания выявлен в 5 (5,5%) случаях. У 2 детей после малоинвазивного пункционного лечения рецидив развился у мальчика через 1 год и 7 месяцев, а у девочки – через 5 лет.

У остальных 3 пациентов рецидив развился после выполнения краевой резекции пораженной кости, санации патологического очага с имплантацией гранул "КоллапАна". В первый год наблюдения рецидив случился у 2 пациентов, у одного – через 2 года.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанный алгоритм обследования пациентов позволил в 100% случаев выявить сопутствующие хронические инфекционные и соматические заболевания, которые участвуют в поддержании очага и рецидивировании хронического остеомиелита

2. Факторами, способствующими поддержанию очага хронического остеомиелита, являются хронические бактериально-вирусные инфекции преимущественно дыхательной и пищеварительной систем, а также другие сопутствующие заболевания, которые ухудшают механизмы адаптации организма ребёнка, поддерживая хронизацию воспалительных процессов различного генеза, приводя к рецидивированию и усугубляя течение основного заболевания.

3. Сочетание различных методов консервативного и оперативного лечения является наиболее эффективным при лечении хронического остеомиелита у детей, что в 20% позволило использовать малоинвазивные оперативные вмешательства с применением различных форм искусственного биодеградируемого материала «КоллапАн».

4. Все выявленные сопутствующие хронические инфекционные и соматические заболевания необходимо подвергать лечению, профилактики и систематическому контролю смежными специалистами, что предупреждает развитие и тяжелое течение хронического остеомиелита, способствует снижению частоты и тяжести рецидивов.

5. Анализ различных методов лечения детей с хроническим остеомиелитом показал, что комплексный подход является наиболее эффективным, который позволил добиться в 100% благоприятных ближайших и 26,2% отличных, 45,2% хороших и 28,6% удовлетворительных отдаленных результатов, а также снизить частоту и количество рецидивов основного заболевания.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всех детей с хроническим остеомиелитом необходимо обследовать на различные сопутствующие инфекционные и соматические заболевания, а также исследовать иммунный статус ребенка.

2. При выявлении сопутствующих заболеваний ЖКТ, верхних и/или нижних дыхательных путей необходимо проводить посев на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

3. Выявленные сопутствующие инфекционные и соматические заболевания должны подвергаться лечению у смежных специалистов, что косвенно облегчит лечение хронического остеомиелита у детей.

4. В связи с наличием у всех пациентов с хроническим остеомиелитом признаков вторичного иммунодефицитного состояния, они должны получать консервативную терапию совместно с иммунологом.

5. Наилучшие результаты лечения были получены при комплексном подходе к лечению пациентов с хроническим остеомиелитом, поэтому при отсутствии противопоказаний необходимо проводить хирургическую санацию очага воспаления костной ткани с замещением дефекта синтетическими имплантатами на основе гидроксиапатита, включающими в состав антисептические или антибактериальные препараты широкого спектра действия.

**Список сокращений**

CRMO - Chronic recurrent multifocal osteomyelitis

EMA - European Medicines Evaluation Agency

FDA - Food and Drug Administration

Ig – immunoglobulin (иммуноглобулин)

SAPHO - synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis

ААГ – аутоантигены

ААТ – аутоантитела

АГ – антиген

АТ – антитело

БА – бронхиальная астма

ВГГ – вирусы группы герпеса

ВИД – вторичный иммунодефицит

ВИДС – вторичное иммунодефицитное состояние

ВПГ – вирус простого герпеса

ВСД – вегето-сосудистая дистония

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ГВИ – герпесная вирусная инфекция

ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа

ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВДП – заболевания верхних дыхательных путей

ЗНДП – заболевания нижних дыхательных путей

ИДС – иммунодефицитное состояние

ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

КТ – компьютерная томография

ЛОР – ларингооторинолог

МРТ – магнитно-резонансная томография  
ОБМ – общий белок миелиновых оболочек  
ОГО – острый гематогенный остеомиелит  
ПММА – полиметилметакрилат  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РГ – реактивный гепатит  
СВО – системный воспалительный ответ  
СД – сахарный диабет  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
ТТГ – тиреотропный гормон  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФНО – фактор некроза опухоли  
ХА – хронический аденоидит  
ХБ – хронический бронхит  
ХГ – хронический гастрит  
ХГД – хронический гастродуоденит  
ХК – хронический колит  
ХНО – хронический небактериогенный остеомиелит  
ХОМ – хронический остеомиелит  
ХП – хронический панкреатит  
ХР – хронический ринит  
ХРМО – хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит  
ХТ – хронический тонзиллит  
ХТБ – хронический трахеобронхит  
ХФ – хронический фарингит  
ХХ – хронический холецистит  
ХЭ – хронический эзофагит  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
ЦМВ – цитомегаловирус

**Список использованной литературы**

1. Абаев, Ю.К. Хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит в детском возрасте / Ю.К. Абаев // Вестник хирургии им.И.И. Грекова. - 2010. - Т.169, №2. - С.118-120.
2. Аболина, Т.Б. Диагностика и лечение гематогенного остеомиелита / Т.Б. Аболина, Е.Е. Бобковская. – Ижевск, 2000. – 77с.
3. Агабабова, Э.Р. Спондилоартриты как объект перспективных научных исследований в ревматологии: Избранные лекции по клинической ревматологии / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 2001. — С. 74-82.
4. Агафонов, И.А. Основные принципы оперативного лечения хронического гематогенного остеомиелита / И.А. Агафонов // Хронический остеомиелит. – Л., 1982. – С.32-42.
5. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 640с.
6. Алмагамбетов, К.Х. Профилактика транслокации кишечной микрофлоры после выведения организма из терминального состояния / К.Х. Алмагамбетов // ЖМЭИ. – 1992. - № 5-6. - С.11-14.
7. Антисептики и биодеградирующие имплантаты в лечении хронического послеоперационного остеомиелита / Н.А. Кузнецов, В.Г. Никитин, Е.Б. Телешова, А.А. Мильчаков // Хирургия. – 2009. - №5. – С. 31-35.
8. Арьев, Т.Я. Мышечная пластика костных полостей / Т.Я. Арьев, Г.Д. Никитин. – М: Медгиз, 1955. – 175с.
9. Бадюкин, В.В. Псориатический артрит и псориаз: проблема взаимосвязи и взаимообусловленности: Избранные лекции по клинической ревматологии; ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 2001. — С. 82-90.
10. Барская, М.А. Гематогенный остеомиелит у детей / М.А. Барская // Учебное пособие - Самара, 2001. - 32с.
11. Белецкий, Б.И. Химико-биологические принципы получения остеопротеза БСК-1000 для челюстно-лицевой хирургии /

- Б.И. Белецкий, Е.Б. Власов, А.А. Никотин // Биоконпозиционные материалы в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии: 1 Всероссийск. науч. конф. – М. –1997. – С. 6-7.
12. Белов, В.А. Значимость этнических особенностей коренных народов Севера в формировании хронического тонзиллита у детей / В.А. Белов, Я.В. Воропаева, Б.А. Корбинский // Экология человека. – 2013. - №02. – С. 8-13.
  13. Бережный, А.П. Консервативное лечение хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита у детей / А.П. Бережный, А.А. Очкуренко // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - М., 1998. - №1. - С. 37-43.
  14. Берченко, Г.Н. Биотрансформация костных трансплантатов / Г.Н. Берченко // Биоимплантология на пороге XXI века: Симп. по проблемам тканевых банков с междунар. участием. – М., 2001. – С. 39–40.
  15. Берченко, Г.Н. Патоморфологическое обоснование использования материалов на основе гидроксиапатита для замещения дефектов костной ткани / Г.Н. Берченко, В.Н. Бурдыгин, З.И. Уразгильдеев и др. // Мат. 1 междунар., V республиканской науч.- практ. конф. травматологов-ортопедов Крыма. – Ялта, 1996. – С. 11-12.
  16. Берченко, Г.Н. Ультраструктурные и биохимические особенности грануляционной ткани при стимуляции заживления кожных ран коллагеном / Г.Н. Берченко, А.Б. Шехтер // Сб. Ультраструктурные аспекты морфогенеза и регенерации в норме и патологии. – М., 1976. – С.178-184.
  17. Богоявленский, Ю.К. Микроструктура тканей паразитических нематод / Ю.К. Богоявленский, И.И. Боголепова, Н.В. Онушко – М.: Медицина, 1982. – 278с.
  18. Бордиян, С.Г. Заболеваемость, течение и исходы гематогенного остеомиелита у детей / С.Г. Бордиян // Бюллетень СГМУ. - 2006. - № 1. - С. 35-37.
  19. Борисов, И.В. Антибактериальная терапия при остеомиелите (систематизированный обзор) / И.В. Борисов, Ю.А. Амирасламов, Л.А. Блатун // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. - №9. – С. 37-40.

20. Бушуев, О.М. Использование «КоллапАна» в комплексном лечении хронического остеомиелита: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / Бушуев Олег Михайлович. - М., 1999. - 145 с.
21. Венгеровский, И.С. Абсцесс Броди у детей / И.С. Венгеровский // Хирургия. - М., 1949. - №12. - С. 45-48.
22. Венгеровский, И.С. Гематогенный остеомиелит плоских костей у детей / И.С. Венгеровский // Хирургия. - М., 1965. - №7. - С. 22-26.
23. Вест, С. Дж. Секреты ревматологии / С. Дж. Вест. Пер. с англ. - СПб.: БИНОМ, Невский диалект, 1999. — 768 с.
24. Вишневский, А.А. Выбор иммуномодулирующей терапии при неспецифическом остеомиелите позвоночника / А.А. Вишневский, А.Б. Орлов, С.А. Тиходеев // Вестник хирургии. – СПб, 2006. – С.32-36.
25. Волков, М.В. Антибактериальная терапия раневой инфекции в травматологии и ортопедии / М.В. Волков, Р.Л. Гинзбург, В.М. Мельникова и др. // Хирургическая инфекция и антибактериальная терапия, новое в хирургии. – М., 1971. – С.39-41.
26. Гаврилов, А.Н. Костная пластика при лечении хронического остеомиелита / А.Н.Гаврилов, Е.В. Перова // Фундаментальные исследования. – 2005. - №5. – С.45.
27. Горюнов, С.В. Гнойная хирургия: атлас / С.В. Горюнов, Д.В. Ромашов, И.А. Бутивищенко; ред. И.С. Абрамова. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. - 558 с.
28. Гостищев, В.К. Инфекции в хирургии: руководство для врачей / В.К. Гостищев – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. – 761с.
29. Гринев, М.В. Остеомиелит / М.В. Гринев. - Л.: Медицина, 1977. - 152 с.
30. Гринев, М.В. Пластика дефектов длинных трубчатых костей, осложненных остеомиелитом, кровоснабжаемым костным трансплантатом / М.В. Гринев, Н.Н. Гурин // Ортопедия, травматология. – М., 1974. - №6. – С.46-48.

31. Гринчук, О.Н. Эффективность системной антибактериальной терапии у больных хроническим тонзиллитом стрептококковой этиологии / О.Н. Гринчук // Российская оториноларингология. – 2011. - №1 (50). – С. 50-55.
32. Гуревич, И.Б. Случай хронического склерозирующего остеомиелита Гарре / И.Б. Гуревич // Хирургия. - М.,1939. - №5. - С. 116-118.
33. Дерижанов, С.М. Патологическая анатомия и патогенез остеомиелита / С.М. Дерижанов. - Смоленск, 1940. - 64 с.
34. Динамика заживления костных дефектов, заполненных композиционным материалом на основе полиакриламидного геля и гидроксиапатита / А.С. Григорьян, А.И. Воложин, Нидадь аль Ахмар, А.А. Никитин // Пробл. нейростоматол. и стоматол. –1997. –№2. –С. 6-11.
35. Дитерихс, М.М. К вопросу хронического остеомиелита / М.М. Дитерихс // Вестник хирургии. - Л., 1932. - Т.26, кн. 76-77. - С. 14-22.
36. Долгушин, И.И. Иммунология травмы. / Долгушин И.И., Эберт Л.Я., Лившиц Р.И. – Свердловск: Урал,1989. - 188 с.
37. Дурманов, К.Д. Иммунологические показатели при хроническом остеомиелите и их изменения в процессе лечения / К.Д. Дурманов // Здоровоохранение Казахстана. – 1987. - №5. - С.39-41.
38. Ерёмин, А.В. Хирургическое лечение хронического остеомиелита и антибактериальная терапия / А.В. Ерёмин, Г.А. Оноприенко, О.Ш. Буачидзе // Сб. тр. ин -та хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. - М., 2001. - С. 22 - 24.
39. Жигайлов, А.В. Транслокация бактерий как фактор инфицирования ран при металлостеосинтезе закрытых переломов костей конечностей и обоснование нового принципа антибактериальной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.09.27 / Жигайлов Александр Владимирович. – Оренбург, 1996. - 18 с.
40. Жигаленкова, Н.В. Комплексное лечение гнойно-воспалительных процессов у травматолого-ортопедических больных с учетом некоторых патогенетических факторов: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22, 14.00.36 / Жигаленкова Наталья Валентиновна. – М, 2000. – 217с.

41. Зайчик, А.Ш. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина / А.Ш. Зайчик, А.Б. Полетаев, Л.П. Чурилов // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2013. – Сер.11, вып.2. – С.3-16.
42. Изделия из коллагена с гидроксипатитом / Р.К. Абоянц, Л.П. Истранов, Е.В. Истранова, С.Г. Курдюмов // Клинический опыт и проблемы коллагенопластики: Мат. Науч.-практ. конф. –М., 1999г. –С. 38-39.
43. К вопросу о патогенезе острого и хронического остеомиелита у детей / А.А. Горевой, А.Е. Машков, В.В. Слесарев, О.В. Гриднева // Альманах клинической медицины. - М., 2002. - №5. - С. 17-19.
44. Каражас, Н.В. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика / Н.В. Каражас, Т.Н. Рыбалкина, М.Ю. Калугина и др. – М., 2012. – 128с.
45. Ковальчук, В.И. Этиопатогенез ОГО у детей раннего возраста / В.И. Ковальчук, Б.И. Мацкевич // Медицинские новости. – 1998. - №11. – С.16-18.
46. Кононов, В.С. Вакуумное дренирование и чрескостное промывание при гематогенном остеомиелите у детей / В.С. Кононов // Хирургия. - М., 1969. - №7. - С. 105-107.
47. Костенко, А.А. Результаты лечения острого гематогенного остеомиелита у детей / А.А. Костенко, И.М. Батраков, А.Д. Ефременко // Актуальные вопросы клинической медицины: Материалы краевой научно-практической конференции. - Комсомольск-на-Амуре, 1998. – С.82-89.
48. Куликов, А.Н. Применение коллаген-апатитового композита «ЛитАр» в комплексном лечении остеомиелита длинных трубчатых костей: методические рекомендации / А.Н. Куликов, В.Д. Шатохин, С.Д. Литвинов – Курган, 2005. – 14с.
49. Курлаева, Ю.Н. Лучевая диагностика остеомиелита при вторичных иммунодефицитных состояниях / Ю.Н. Курлаева, Е.А. Егорова, И.С. Зорин // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. Клиническая медицина. – 2010. – Т.75, №5. – С. 79-82.

50. Лещенко, И.Г. Гнойная хирургическая инфекция / И.Г. Лещенко, Р.А. Галкин. - Самара: Перспектива, 2003. - 325 с.
51. Линник, С.А. Результаты применения разных видов замещения костных полостей при хирургическом лечении больных хроническим остеомиелитом / С.А. Линник, А.Н. Ткаченко, Р.В. Марковиченко и др. // Фундаментальные исследования. – 2012. - №7 (ч.1). – С. 100-105.
52. Лютенко, И.В. Совершенствование диагностики, оценки лечения и прогнозирования хронического тонзиллита у детей на основе математического моделирования и биоинформационного анализа: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 03.01.09 / Лютенко Игорь Владимирович. – Курск, 2013. – 20с.
53. Макунин, В.И. Замещение дефектов кости керамикой на основе гидроксиапатита при опухолях и опухолеподобных заболеваниях: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / Макунин Владимир Иванович. – М., 1998. –112 с.
54. Макунин, В.И. Использование материалов на основе гидроксиапатита для замещения пострезекционных дефектов костей в ортопедической онкологии / В.И. Макунин, В.Н. Бурдыгин, Г.Н. Берченко // Настоящее и будущее костной патологии. – М., 1997. – С. 58-59.
55. Малашенкова, И.К. К вопросу о роли индивидуального подбора иммунокорректоров / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, А.А. Левко // Фарматека. - 2004.- С. 118–122.
56. Малашенкова, И.К. Принципы иммунокорригирующей терапии вторичных иммунодефицитов, ассоциированных с хронической вирусно-бактериальной инфекцией / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский // РМЖ.- 2002.- Т.10, №21.- С. 973–977.
57. Малашенкова, И.К. Принципы терапии герпесвирусной инфекции / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, А.Н. Танасова и др. // Доктор.Ру. – 2004. - № 4. - С.26–30.

58. Мальцева, Г.С. Особенности стрептококковой инфекции при хроническом тонзиллите / Г.С.Мальцева // Consilium medicum. – 2010. – Том 12, №11. – С 26-29.
59. Марков, Б.И. Выбор способа оперативного лечения хронического остеомиелита трубчатых костей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / Марков Борис Игоревич. – Саратов, 1987. – 21с.
60. Махсон, Н.Е. Лечение остеомиелита, осложненного свищами / Н.Е. Махсон, З.И. Уразгильдеев // Хирургия. – 1984. - №1. – С.74-77.
61. Машков, А.Е. Обоснование комплексного лечения осложненных форм гнойно-септических заболеваний у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.35 / Машков Александр Евгеньевич. – М., 1999, - 25с.
62. Машков, А.Е. Роль иммунокоррекции в профилактике хронизации гематогенного остеомиелита у детей / А.Е. Машков, В.Г. Цуман, В.В. Слесарев и др. // Альманах клинической медицины. – 2005. - № 8-5. – С. 49-54.
63. Мельникова, В.М. Химиопрофилактика и химиотерапия раневой инфекции / М.В.Мельникова // Ортопедия, травматология и протезирование. - М., 1988. - с. 14-18.
64. Михайлов, М.К. Дифференциальная рентгенодиагностика костей и суставов: учебное пособие / М.К. Михайлов, Г.И. Володина, Е.К. Ларюкова. - Л., 1985. - 66с.
65. Мусалатов, Х.А. Использование «КоллапАна» в хирургическом лечении нарушений консолидации переломов длинных костей / Х.А. Мусалатов, Г.М. Кавалерский, А.И. Проценко и др. // Биоматериалы. –2005. – №4. –С. 4-6.
66. Невров, А.Н. Лечение тяжелых форм пародонтита с применением биокомпозиционного материала Коллапан: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21 / Невров Александр Николаевич. – М., 2002. –20с.
67. Несвободная пластика осевыми мышечными лоскутами при остеомиелите стопы (обзор литературы) / Р.М. Тихилов, А.Ю. Кочищ, М.Н. Филимонова,

- И.В. Козлов // Травматология и ортопедия России. – 2009. - №2 (52). – С. 136-143.
68. Никитенко, В.И. Взаимоотношения макроорганизма и бактерий в ране и тканях человека и животных / В.И.Никитенко // Хирургия. – 1990. - № 9. - С. 94-99.
69. Никитин, Г.Д. Лечение посттравматического и послеоперационного остеомиелита / Г.Д. Никитин, С.А. Линник, И.А. Агафонов // Посттравматический остеомиелит. – Л., 1983. – С.20-26.
70. Остеомиелит / Г.Н. Акжигитов, М.А. Галеев, В.Г. Сахаутдинов, А.Ю. Юдин. - М., 1986. - 208 с.
71. Остеомиелит: Клиника, диагностика, лечение: учебное пособие / С.Ф. Усик, М.М. Федосеев, А.Н. Братийчук, А.Н. Анипченко. - Саратов, 2007.- 96с.
72. Очкуренко, А.А. Хронические воспалительные процессы костей у детей: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.22 / Очкуренко Александр Алексеевич. – М., 1999. – 40с.
73. Пальцев, М.А. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии / М.А. Пальцев, А.Б. Полетаев, С.В. Сучков // Вестник Российской АМН. – 2010. - №8. – С. 1-3.
74. Панченко М.К. Комплексное лечение больных с хроническим остеомиелитом с применением костной пластики / М.К. Панченко, И.П. Вертигора, Н.П. Грицай // Вестник хирургии. - 1988. - № 10. - С. 42–46.
75. Патент РФ № 2000127762/14, 04.11.2000. Чернышева Е.С. Метод диагностики глистной инвазии по гистологическим препаратам кала или мокроты и способ приготовления этих препаратов // Патент России № 2186360. 2002. Бюл. №28.
76. Патент РФ № 98119915/14, 20.08.2004. Квачев Н.А., Таранов И.И., Масленников Е.Ю., Черняева Л.С. Способ замещения дефектов длинных трубчатых костей при хроническом остеомиелите // Патент России № 2161456. 1998. Бюл. №17.

77. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / ред. А.А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 768с.
78. Пинегин, Б.Ф. Общие вопросы иммунитета, иммунодиагностики и иммунотерапии на модели хирургических инфекций / Б.Ф. Пинегин, Т.И. Юдина, М.И. Карсанова // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. - М., 1998. - С. 160–178.
79. Пластика дефектов костной ткани комплексным гидроксиапатит-коллаген содержащим материалом («КоллапАн») в травматолого-ортопедической практике / Г.Н. Берченко, З.И. Уразгильдеев, Г.А. Кесян, О.М. Бушуев // Клинический опыт и проблемы коллагенопластики. Мат. науч.-практ. конф. – М., 1999. – С. 60-61.
80. Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003 «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». – М., 2003. – 179с.
81. Применение «КоллапАна» в комплексном лечении оскольчатых переломов длинных трубчатых костей: пособие для врачей / Г.А. Кесян, Г.Н. Берченко, Р.З. Уразгильдеев, И.Г. Арсеньев. – М., 2004. – 13 с.
82. Применение имплантата «КоллапАн» в клинике детской костной патологии / А.И. Снетков, С.Ю. Батраков, А.Р. Франтов, А.М. Авакян // Детская Больница. – 2004. – Т.15, №1. – С. 16-19.
83. Применение остеопластического материала типа “Коллапол” для заполнения костных полостей / М.Н. Белозёров, В.С. Агапов, С.А. Аснина, А.И. Воложин // Мат. III междунар. конф. чел.-лицевых хирургов и стоматологов. – СПб., 1998. – С. 18-19.
84. Применение препарата «КоллапАн» в гнойной хирургии при остеомиелите длинных трубчатых костей / С.Ф. Левченко, О.В. Лукашев, А.И. Оганов, П.Г. Колос // Биоматериалы. – 2008. - № 9. – С.11-12
85. Проблемы диагностики и классификации вторичных иммунодефицитов / В.С. Ширинский, Н.М. Старостина, Ю.А. Сенникова, О.А. Малышева // Аллергология и иммунология. - 2000.- Том1, №1. - С.62–70.

86. Проблемы иммунодиагностики хронического остеомиелита у детей / В.В. Слесарев, Д.А. Пыхтеев, С.В. Сучков, А.Е. Машков // Медицинская иммунология. – 2002. - Т.4, №2. - С.163-164.
87. Прокопова, Л.В. Атипичные формы остеомиелита у детей /Л.В. Прокопова, К.П. Алексюк, Н.Г. Николаева // Хирургия. - М., 1984. - №1. - С. 81-84.
88. Рахимова, Г.Н. О роли условно-патогенной стафилококковой флоры в этиологии острого гематогенного остеомиелита у детей раннего возраста / Г.Н. Рахимова, М.А. Ахтамов // Сб.: «30 лет детской хирургии Таджикистана». – Душанбе, 1994. - С. 147-149.
89. Розенфельд, В.Е. Слизистая разновидность стафилококка при заболевании абсцессом Brodie / В.Е. Розенфельд // Ортопедия и травматология. - 1941. - №3. - С. 61-68.
90. Розенцвит, А.И. К вопросу о костных абсцессах Brodie / А.И. Розенцвит // Ортопедия и травматология. - М.,1936. - №3. - С. 31-34.
91. Савкина, Л.Ф. Особенности диагностики первично-хронического рецидивирующего мультифокального гематогенного остеомиелита у детей / Л.Ф. Савкина // Материалы VI съезда травматологов-ортопедов СНГ. – Ярославль, 1993. - С. 276-277.
92. Свиридов С.А. Своеобразное течение остеомиелитов и кортикальных абсцессов бедра, симулирующих саркому / С.А. Свиридов // Хирургия. - М., 1946. - №5. - С. 47-51.
93. Симонова, А.В. Фенотип лимфоцитов крови при воспалительных заболеваниях человека / А.В. Симонова. – М., 2001. – 227с.
94. Смирнов, В.В. О некоторых механизмах возникновения бессимптомной бактериемии / В.В. Смирнов // Микробиолог. – 1988.- Т. 50, № 5. - С. 56-59.
95. Снетков, А.И. Комплексное лечение хронического остеомиелита у детей с применением имплантата «КоллапАн» / А.М. Снетков, А.В. Симонова, А.Р. Франтов и др. // Гений Ортопедии. – 2013. - №1. – 116-119.
96. Снетков, А.И. Комплексное лечение хронического остеомиелита у детей под наблюдением иммунолога / А.И. Снетков, А.В. Симонова, А.Р. Франтов и др.

- // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2014. – Том.2, №4. – С.36-44.
97. Снетков, А.И. Применение КоллапАновых имплантатов в детской костной патологии / А.М. Снетков, А.Р. Франтов, С.Ю. Батраков и др. // Медицинский алфавит. Больница - все для ЛПУ. – 2012. - №1. – С.10-14
98. Спигель, Д.А. Хронический остеомиелит у детей / Д.А. Спигель, Д.Н. Пенни; пер. Н. Москаленко // Технологии в ортопедии. – Филадельфия, 2005. – Том 2, №20 – С.142-152.
99. Султонов, Ш.Р. Патогенетически обоснованные методы лечения хронического гематогенного остеомиелита у детей / Ш.Р. Султонов, А.Е. Машков, А.А. Азизов // Детская хирургия. – 2009. – Том 166, №1. – С. 94-99.
100. Тараканов, В. А. Диагностика и лечение гематогенного остеомиелита / В.А. Тараканов – Ижевск, 2000. – 93с.
101. Тевс, Д.С. Нарушения иммунного и цитокинового статуса у больных хроническим остеомиелитом костей стопы / Д.С. Тевс, П.В. Калущкий, В.А. Лазаренко // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Том 94, №4. – С.460-463.
102. Терновой, К.С. Клинико-радионуклидные критерии течения свищевых форм травматического остеомиелита / К.С. Терновой, И.П. Вернигора, Б.Е. Борисюк и др. // Ортопедия, травматология и протез. - М., 1987. - №7. - С. 1-3.
103. Торосян, Г.Г. Случай хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита у ребёнка раннего возраста / Г.Г. Торосян, Е.С. Жолобова, О.С. Розвадовская и др. // Педиатрия. – 2012. – Том 91, № 5. – С.155-158.
104. Уразгильдеев, З.И. Применение «КоллапАна» для пластики остеомиелитических дефектов костей / З.И. Уразгильдеев, Г.Н. Берченко, О.М. Бушуев // Вестн. травматол. ортопед. –1998. –№2. –С. 31-35.
105. Федоров, В.Д. Современные методы лечения хронического остеомиелита / В.Д. Федоров, Ю.А. Амирасланов // Сборник докладов Всеармейской

- конференции с международным участием «Инфекции в хирургии — проблема современной медицины». - М., 2003. — С.6-9.
106. Хайрулова, М.Б. Комплексное лечение хронического гематогенного остеомиелита: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.15 / Хайрулова Марина Борисовна. – СПб, 2012. – 16с.
107. Хаитов Р.М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р.М.Хаитов, Б.В. Пенегин // Иммунология. – 1999. – №2. – С.14-17.
108. Хирургическое лечение остеомиелита / Г.Д. Никитин, А.В. Рак, С.А. Линник, Г.П. Салдун и др. - СПб.: Рус. Графика, 2000. - 288 с.
109. Хронический остеомиелит: Пластическая хирургия / Г.Д. Никитин, А.В. Рак, С.А. Линник, И.А. Агафонов - Л.: Медицина, 1990. - 199 с.
110. Хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит у детей /А.П. Бережный, А.В. Баева, Т.Т. Скипенко, М.П. Григорьева // Ортопедия, травматология и протезирование. - М., 1988. - С. 23-27.
111. Чепелева М.В. Иммунологические особенности хронического посттравматического остеомиелита / М.В. Чепелева, Н.М. Ключин // Травматология и ортопедия России. – 2012. – Том 64, №2. – С. 67-70.
112. Чернышева, Е.С. У болезни есть причина. Очерки по клинической гельминтологии / Е.С. Чернышева. – М.: МедНаука, 2011. – 36с.
113. Чесноков, А.С. Криохирургический метод в лечении больных с хроническими гнойными хондритами и остеомиелитами рёбер / А.С. Чесноков, М.С. Коржук, А.М. Суздальцева // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. – 2007. - № 29. – С. 103-105.
114. Чечнев, Е.Ю. Способ пломбировки секвестральных полостей мелкогранулированным пористым никелидом титана в лечении хронического остеомиелита / Е.Ю. Чечнев, В.К. Якушенко, М.Н. Чеканов и др. // Имплантаты с памятью формы. – 2004. - №1-2. – С. 19-21.
115. Чиркин, В.В. Принципы и методы иммунологической реабилитации при хронизации патологических процессов: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.36 / Чиркин Владимир Викторович. - М., 1991. - 54 с.

116. Шаповалов, В.М. Огнестрельный остеомиелит / В.М.Шаповалов, А.Г. Овденко – СПб.: Морсар АВ, 2000. – 144с.
117. Штофин, С.Г. Применение пористого никелида титана для лечения больных хроническим остеомиелитом / С.Г. Штофин, О.В. Есина, В.А. Головнев и др. // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Том 10, выпуск 4. – С. 88-94.
118. Щербак, В.А. Болезни системы органов пищеварения у детей забайкальского края / В.А. Щербак // ЭНИ забайкальский медицинский вестник. – 2013. – №2.- С.117 – 123.
119. Abril, J. C. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with indomethacin: a preliminary report of five cases / C.J. Abril, A. Ramirez // Journal of Pediatric Orthopaedics. – 2007. - Vol.27, № 5. – P.587-591.
120. Aksentijevich, I. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist / I. Aksentijevich, S. L. Masters, P. J. Ferguson // The New England Journal of Medicine. - 2009. - Vol. 360, № 23. – P. 2426–2437.
121. Амирсланов, Ю.А. Хирургическое лечение остеомиелита длинных трубчатых костей / Ю.А. Амирсланов, В.А. Митишин, А.М. Светухин // Первый Белорусский международный конгресс хирургов. – Витебск, 1996. – С. 5-7.
122. Амроян, Г.П. Комплексное лечение инфицированных дефектов костей / Г.П. Амроян // Медицинский вестник Эребуни. – Ереван, 2010. - №3. – С.73-77.
123. Bansal, V. Humoral immune responses in osteomyelitis / V. Bansal, P. Mittal, G. Ashokraj // Int Orthop. – 1992. - №16. – P.297-301.
124. Beck, C. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood: prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment / C. Beck, H. Morbach, M. Beer et al. // Arthritis Research & Therapy. – 2010. - № 12. – P.74.
125. Beretta-Piccoli, B.C. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature / B.C. Beretta-Piccoli, M.J. Sauvain, I.Gal et al. // Eur J Pediatr. – 2000. - №159. – P. 594-601.

126. Berg, R.D. Bacterial translocation from the intestines / R.D. Berg // *Jikken Dobutsu*. – 1985. – Vol. 34, №1. – P. 1-16.
127. Bhavan, K.P. Hematogenous vertebral osteomyelitis / K.P. Bhavan, N. Kinnani // *Mo Med*. - 2009. - Vol.106, №4. - P. 277-82.
128. Bisphosphonates in the treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis / J. D. Akikusa, M. Zacharin, A.W. Shugg, R.C. Allen // *Arthritis Rheum*. – 2001. - № 44. – P.171.
129. Bjorksten, B. Histopathological aspects of chronic recurrent multifocal osteomyelitis / B. Bjorksten, L. Boquist // *J Bone Joint Surgery*. – 1980. - № 62. – P. 376–380.
130. Bjorksten, B. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris / B. Bjorksten, K.H. Gustavson, B. Eriksson et al. // *J. Pediatr*. – 1978. – Vol. 93. - №2.- P. 227-231.
131. Bodur, H. Arthritis and Osteomyelitis due to *Aspergillus fumigatus*: A 17 years old boy with chronic granulomatous disease / H. Bodur, K. Ozoran, A. Colpan et al. // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2003. - №2. – P. 1-6.
132. Bone Grafting. Treatment of chronic osteomyelitis using Vancomycin-impregnated calcium sulphate cement / D. Lei, M. Zhanzhong, Y. Huaikuo et al.; ed. by Dr. A. Zorzi. – Shanghai: InTech China, 2012. – 214p.
133. Carr, A.J. Chronic multifocal osteomyelitis / A.J. Carr, W.G. Cole, D.M. Robertson et al. // *J Bone Joint Surg*. – 1993. - №75. – P.582–591.
134. Catalano-Pons, C. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis // C. Catalano-Pons, A. Comte, J. Wipff et al. // *Rheumatology*. – 2008. - №47. – P.1397 – 1399.
135. Chapman, M.W. Treatment of acute fractures with collagen - calcium phosphate graft material. A randomized clinical trial / M.W. Chapman, R. Bucholz, C. Cornell // *J. Bone Joint. Surg. Am*. –1997. –Vol.79, №4. – P. 495-502.
136. Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy / H. J. Girschick, E. Mornet, M. Beer, M. Warmuth-Metz // *BMC Pediatrics*. – 2007. – Vol.64, №2. – P. 279-285.

137. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL10 expression / S. R. Hofmann, T. Schwarz, J.C. Moller, H. Morbach // *Clinical Immunology*. – 2011. - Vol.3. - P.317–327.
138. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) / T. Schuster, J. Bielek, H.G. Dietz, B.H. Belohradsky // *Eur J Pediatr Surg*. – 1996. - №6. – P.45-51.
139. Chronic recurrent osteomyelitis with clavicular involvement in children: diagnostic value of different imaging techniques and therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs / H.J. Girschick, R. Krauspe, A. Tschammler, H.I. Huppertz // *Eur J Pediatr*. – 1998. - № 157. – P.28-33.
140. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis / J. Wipff, C. Adamsbaum, A. Kahan, and C. Job-Deslandre // *Joint Bone Spine*. – 2011. - Vol. 78, № 6. - P.555–560.
141. Cierni, G. Treatment of chronic infection / G. Cierni, D. DiPasquale // *J. Am. Acad. Orthop. Surg*. - 2006. - Vol.14, №10 - P. 105-110.
142. Cierny, G. Surgical Treatment of osteomyelitis / G.Cierny // *Plastic and reconstructive surgery*. - 2011. - Vol.127, №1S. - P. 190-204.
143. Coen, I.R. Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus / I.R. Coen, D.B. Young // *Immunol.Today*. – 1991. - №12. – P.105-110.
144. Cole, W.G. The management of chronic osteomyelitis / W.G. Cole // *Clin Orthop*. – 1991. – P. 84-89.
145. Cyrlak, D. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis / D. Cyrlak, M.J. Pais // *Skeletal Radiol*. – 1986. – Vol. 15, №1. - P. 32-39.
146. Deitch, E.A. Specian RD Endotoxin-induced bacterial translocation: a study of mechanisms / E.A. Deitch // *Surgery*. – 1989. – Vol.106, №2. –P.292-300.
147. Deutschmann, A. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor- $\alpha$  blockage / A. Deutschmann, C. J. Mache, K. Bodo et al. // *Pediatrics*. – 2005. - Vol. 116, № 5. - P. 1231–1233.
148. Дитятковская, Е.М. Аллергология и иммунология: пособие для врачей-интернов терапевтического профиля и врачей-интернов общей практики /

- Е.М. Дитятковская, И.В. Василевская, Л.А. Кийко; ред. Н.Д. Чухриенко. – Днепропетровск, 2005. – 112с.
149. Erbil, Y. The effect of intestinal transit time on bacterial translocation / Y. Erbil // *Acta Chir. Belg.* – 1998. – Vol. 98, №6. – P.245-249.
150. Ferreira G.F. Distinct cytokine profiles of circulating mononuclear cells stimulated with *Staphylococcus aureus* enterotoxin A in vitro during early and late episodes of chronic osteomyelitis / G.F. Ferreira, C. Moraes, A.M. Soares da Silveira et al. // *Mem inst Oswaldo Cruz.* – Rio de Janeiro, 2012. – Vol.107, №3. – P.348-355.
151. Gamble, J.G. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a distinct clinical entity / J.G. Gamble, L. A. Rinsky // *J Pediatr Orthop.* – 1986. - №6. – P.579-584.
152. Gautreaux, M.D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract to various segments of the mesenteric lymph node complex / M.D. Gautreaux, E.A. Deitch, R.D. Berg // *Infect. Immun.* – 1994. – Vol. 62, №5. – P.2132-2134.
153. Giedion, A. Subacute and chronic “symmetrical” osteomyelitis / A. Giedion, W. Holthusen, L.F. Masel et al. // *Annales de Radiologie.* – 1972. -Vol. XY, №3-4. - P. 329-342.
154. Girschick, H.J. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing/ H.J. Girschick, H.I. Huppertz, D. Harmsen et al // *Hum Pathology.* – 1999. - №30. – P.59–65.
155. Girschick, H.J. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children / H.J. Girschick, P. Raab, S. Surbaum // *Ann Rheumatology Diseases.* – 2005. - №64. –P. 279–285.
156. Gitelis, S. The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant / S. Gitelis, G.T. Brebach // *Journal of Orthopaedic Surgery.* – 2002. - № 10 (1). – P. 53-60.
157. Gleeson, H. Childhood chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Pamidronate therapy decreases pain and improves vertebral shape / H. Gleeson, E. Wiltshire, J. Briody et al. // *J Rheumatol.* – 2008. - №35. – P. 707-712.
158. Gonsales, M.H. Muscle flaps in the treatment of osteomyelitis of the lower extremity / M.H. Gonsales, N. Wenzweig // *J Trauma* 2005. - Vol. 58, №5. - P. 1019- 1023.

159. Handrick, W. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis – report of eight patients / W. Handrick, D. Hormann, A. Voppmann et al. // *Pediatr Surg Int.* – 1998. – №14. – P. 195-198.
160. Harris, K.A. Unique Case of *Helicobacter* sp. osteomyelitis in an immunocompetent child diagnosed by broad-range 16S PCR / K.A. Harris, K.J. Fidler, J.C. Hartley et al. // *Journal of clinical microbiology.* – 2002. – Vol.40, №8. – P.3100-3103.
161. Harris, N.H. Primary subacute pyogenic osteomyelitis / N.H. Harris, W.H. Kirkaldy-Willis // *J.Bone Joint Surg. (Br.).* - 1965. - Vol. 47-B, №3. - P. 526-532.
162. Hayem, G. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases / G. Hayem, A. Bouchaud-Chabot, K. Benali // *Semin Arthritis Rheum.* – 1999. - №29. – P.159-171.
163. Hierholzer, S. The unsuccessful surgical management of post-traumatic chronic bone infection. What is the role of serum factors? / S. Hierholzer, G. Hierholzer // *Arch Orthop Trauma Surg.* – 1982. - №100. – P.67-68.
164. Huber, A.M. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: clinical outcomes after more than five years of follow-up / A.M. Huber, P.Y. Lam, C.M. Duffy et al. // *J Pediatr.* – 2002. - №141. – P.198-203.
165. Hughes, A. E. Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis / A. E. Hughes S. H. Ralston, J. Marken // *Nature Genetics.* – 2000. - Vol. 24, №1. – P.45–48.
166. Hummell, D.S. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: are mycoplasmas involved / D.S. Hummell, S.J. Anderson, P.F. Wright et al. // *N Engl J Med.* – 1987. - №317. – P.510–511.
167. Iyer, R. S. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: review / R. S. Iyer, M. M. Thapa, F. S. Chew // *American Journal of Roentgenology.* – 2011. - Vol. 196, №6. – P.87–91.
168. Jansson, A. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients / A. Jansson, E.D. Renner, J. Ramser et al. // *Rheumatology (Oxford).* – 2007. - №46. – P.154-160.

169. Job-Deslandre, C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: Five-year outcomes in 14 pediatric cases / C. Job-Deslandre, S. Krebs, A. Kahan // *Joint bone spine.* – 2001. - №68. – P.245-251.
170. Jurriaans, E. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis /E. Jurriaans, N.P. Singh, K. Finlay et al. // *Radiol Clin North Am.* - 2001. - №39. – P. 305–327.
171. Kahn, M.F. SAPHO syndrome / M.F. Kahn, A.M. Chamat // *Rheum Dis Clin North Am.* – 1992. - №18. – P.225-246.
172. Kahn, M.F. Sternoclavicular pustulotic osteiti (SAPHO). 20-year interval between skin and bone lesions / M.F. Kahn, M. Bouver, E. Palazzo et al. // *J.Rheumatol.* – 1991. - №18. – P.1104-1108.
173. Kakkos, S.K. Nonabsorbable antibiotics reduce bacterial and endotoxin translocation in hepatectomised rats / S.K. Kakkos // *HPB Surg.* – 1997. – Vol.10, №5. – P.283-291.
174. Kim, H.W. The Safety and Efficacy of Cadaveric Allografts and Titanium Cage as a Fusion Substitutes in Pyogenic Osteomyelitis / H.W. Kim, J.I. Ryu, K.H. Bak // *J Korean Neurosurg Soc.* – 2011. - № 50 (4). – P. 348-356.
175. King, S.M. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a noninfections inflammatori process / S.M. King, R.M. Laxer, D. Manson et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1987. – Vol. 6, №10. - P. 907-911.
176. Комушенко, А.В. Иммунокорригирующая терапия в комплексном лечении больных остеомиелитом / А.В.Комушенко, А.Н. Косинец // *Новости хирургии.* – Витебск, 2005. – Том 13, № 1-4. – С. 33-36.
177. Kozlowski, K. Multifocal chronic osteomyelitis of unknown etiology. A further report / K. Kozlowski // *ROFO.* - 1985. - Vol.142, №4. - P. 440-446.
178. Kumar, J. Pelvic osteomyelitis in children / J. Kumar // *J Pediatr Orthop B.* - 2010. - Vol.19, №1. - P. 38-41.
179. Le Goff, P. Anterior thoracic and intervertebral erosive joint diseases associated with palmoplantar pustulosis / P. Le Goff, A. Brousse, P. Fauquert et al. // *Rev Rhum Mal Osteoartic.* – 1985. - №52. – P.391–396.

180. Lemaire, L.C Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven / L.C. Lemaire // *Br. J. Surg.* – 1997. - Vol. 84, №10. – P.1340-1350.
181. Mader, J.T. Antimicrobial treatment of chronic osteomyelitis / J.T. Mader, M.E. Shirtliff, S.C. Bergquist et al. // *Clin. Orthop.* 1999. - Vol. 360. - P. 46-65.
182. Malcius, D. The accuracy of different imaging techniques in diagnosis of acute hematogenous osteomyelitis / D. Malcius // *Medicina (Kaunas).* - 2009. - Vol.45, №8. - P.624-631.
183. Manger, B. Checkliste XXL Rheumatologie. 3. Auflage. — Georg Thieme Verlag, Stuttgart — New York, 2005. — P.586.
184. Marray, Y. Experimental and clinical study of new bone in a cavity / Y. Marray, R. Holden, W. Rosculau // *Amer. J. Surg.* – 1957. – Vol. 93. – P. 385-387.
185. Mathes, S.J. Use of the muscle flap in chronic osteomyelitis: experimental and clinical correlation / S.J. Mathes, B.C. Alpert, N. Chang // *Plast.Rec. Surg.* – 1982. – Vol.69, №5. – P. 815-828.
186. McGonagall, D. A proposed classification of the immunological diseases / D. McGonagall, M. F. McDermott // *PLoS Medicine.* - 2006. - Vol. 3, № 8. - P. 1242-1248.
187. McGonagle, D. Psoriatic arthritis / D. McGonagle, P.G. Conaghan, P. Emery // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42. — P. 1080-1086.
188. Mehlich, D.R. Collagen/hydroxylapatite implant for augmenting deficient alveolar ridges: 12 - month clinical data / D.R. Mehlich, T.D. Taylor, D. G. Leibold et al. // *Oral Maxillofac. Surg.* –1988. –Vol.46. - P. 839-843.
189. Miettunen, P. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) / P. Miettunen, X. Wei, D. Kaura et al. // *Pediatric Rheumatology.* - 2009. - Vol.7, №2. - P. 154-163.
190. Monsour, P.A.J. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible: case reports and review of the literature / P.A.J. Monsour, J.B. Dalton // *Dentomaxillofacial Radiology.* – 2010. - №39. – P. 184-190

191. Morbach, H. Bisphosphonate treatment for patients with chronic nonbacterial osteomyelitis / H. Morbach, M. Stenzel, H.J. Girschick // *Nat Clin Pract Rheumatol.* – 2008. - №4. – P.570-571
192. Naftulin, K.A. Bilateral total calcanectomy for the treatment of chronic refractory osteomyelitis / K.A. Naftulin, P.A. Stone, J.J. McGarry // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* – 1997. – Vol. 87, № 3. – P. 141-143.
193. Nieuwenhuijs, V.B. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats. / V.B. Nieuwenhuijs // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 228, №2. - P.188-193.
194. Овчинников, В.А. Принципы комплексного лечения посттравматического остеомиелита / В.А. Овчинников, А.Б. Базаев, С.В. Петров // *Первый Белорусский международный конгресс хирургов.* – Витебск, 1996. – С. 79-80
195. Окулич, В.К. Рациональное использование антибиотиков при лечении гематогенного и посттравматического остеомиелита / В.К. Окулич, С.Д. Федянин, Ф.В. Плотников и др. // *Новости хирургии.* – Витебск, 2009. – Том 17, №4. – С. 65-77.
196. Paller, A.S. Pustulosis palmaris et plantaris: its association with chronic recurrent multifocal osteomyelitis / A.S. Paller, L. Pashman, K. Rich et al. // *J. Am. Acad. Dermatology.* – 1985. – Vol.5, №2. - P. 927-930.
197. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome / C. Kerrison, J. Davidson, A. Cleary, M. Beresford // *Rheumatology (Oxford).* - 2004. - №43. – P.1246-1251.
198. Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children / S. Compeyrot-Lacassagne, A.M. Rosenberg, P. Babyn, R.M. Laxer // *J Rheumatol.* – 2007. - №34. – P. 1585-1589.
199. Pelkonen, P. Chronic osteomyelitis like disease with negative bacterial culture / P. Pelkonen, S. Ryöppy, J. Jaaskelainen et al. // *Am. J. Dis. Children.* – 1988. - Vol. 142, №11. – P. 1167-1173.

200. Pilot study: possible association of IL 10 promoter polymorphisms with CRMO / J. Hamel, D. Paul, M. Gahr, C. M. Hedrich // *Rheumatology International*. – 2011. - Vol. 32, № 2. - P.555–556.
201. Попкиров, С. Гнойно-септическая хирургия / С.Попкиров. – София: Медицина и физкультура, 1977. – 502с.
202. Poujol, A. Recurrent osteitis and *Coxiella burnetii*: the relation to chronic recurrent multifocal osteomyelitis / A. Poujol, S. Toesca, J.N. Di Marco et al. // *Arch Pediatr*. – 1998. - №5. – P.291–294.
203. Probst, F.P. Chronic multifocal cleido-metaphyseal osteomyelitis of Childhood. Report of a case / F.P.Probst // *Acta Radiol. (Diagn.)(Stockh.)*. – 1976. – Vol. 17№4. - P. 531-537.
204. Pudil, R. Basic indicators of cellular immunity in patients with chronic staphylococcal osteomyelitis / R. Pudil, R. Karpas, I. Hanovcova // *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. – 1993. – № 60. – P.100-103.
205. Reith, J.D. Osseous manifestations of SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome / J.D. Reith, T.W. Bauer, J.P. Schils // *Am J Surgery Pathology*. – 1996. – №.20. – P.1368–77.
206. Schilling, F. Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis: preliminary report / F. Schilling, A.D. Wagner // *Z Rheumatol*. – 2000. - №59. – P.352–353.
207. Schilling, F. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis / F. Schilling, A. Eckardt, S. Kessler // *Orthop Ihre Grenzgeb*. – 2000. - №138. – P.530–539.
208. Schilling, F. Pelvec type of chronic recurrent multifocal osteomyelitis / F. Schilling, W. Coerdt, A. Eckardt et al. // *Klin Padiatr*. – 2001. - №213. – P.277–284.
209. Schilling, F. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis / F. Schilling, S. Kessler // *Klin Padiatr*. – 2001. - №213. – P.271–276.
210. Schluter, B. Impairment of specific host defense mechanisms in patients with chronic post-traumatic osteomyelitis / B. Schluter, U. Bergmann, C. Josten et al. // *J Trauma*. – 1991. - №31. – P.68-73.

211. Schluter, B. Impairment of specific host defense mechanisms in patients with chronic post-traumatic osteomyelitis / B. Schluter, U. Bergmann, C. Josten et al. // *J Trauma*. – 1991. - № 31. – P. 68-73.
212. Simm, P.J. Bisphosphonate treatment in chronic recurrent multifocal osteomyelitis / P.J. Simm, R.C. Allen, M.R. Zacharin // *J Pediatr*. – 2008. - №152. – P. 571-575.
213. Sistermann, R. A cellular quantitative immune deficiency in chronic post-traumatic osteomyelitis / R. Sistermann, G. Möllenhoff, M. Walz // *Unfallchirurg*. – 1992. - № 95. – P.254-258.
214. Sparks, A. B. Mutation screening of the TNFRSF11A gene encoding receptor activator of NFkB (RANK) in familial and sporadic Paget's disease of bone and osteosarcoma / A. B. Sparks S. N. Peterson, C. Bell // *Calcified Tissue International*. - 2001. - Vol. 68, № 3. - P. 51–155.
215. Steffen, E.K. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node / E.K. Steffen, R.D. Berg, E.A. Deitch // *J. Infect. Dis.* – 1988. – Vol. 157, №5. – P.1032-1038.
216. Stephens, M.M. Brodie's Abscess / M.M. Stephens, P. MacAuley // *Clen. Orthop*. - 1988. - №234. - P. 211-216.
217. Sundaram, M. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: an evolving clinical and radiological spectrum / M. Sundaram, D. McDonald, E. Engel // *Skeletal Radiol*. – 1996. - № 25. – P. 333-336.
218. Свінціцький А.С. Ревматичні хвороби та синдроми / А.С. Свінціцький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І.Хомченкова. - К.: Книга-плюс, 2006. — 680 с.
219. Tan, B. S. Two cases of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: radiological and scintigraphic findings / B.S. Tan, V. Nayanar, R. Murray // *Australas Radiol*. – 1996. - №40. – P. 437-441.
220. The role of soft tissues in osteomyelitis / Y. A. Hurley, F.E. Stinchfield, A.E. Bassett. W.H. Lyon // *J.Bone. Joint Surg*. – 1959. – Vol. 41-A, № 10. – P. 1243-1254.

221. Treatment algorithms for chronic osteomyelitis / G. Walter, M. Kemmerer, C. Kappler, R. Hoffmann // *Deutsches ärzteblatt international*. - 2012. - Vol.109, №14. - P. 257-264.
222. Tsezou, A. Influence of interleukin 1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ), IL-4, and IL-6 polymorphisms on genetic susceptibility to chronic osteomyelitis / A. Tsezou, L. Poultsides, F. Kostopoulou et al. // *Clinical and vaccine immunology*. - 2008. - Vol.15, №12. - P. 1888-1900.
223. Udeka, K. Воспаление, иммунитет и гиперчувствительность / K.Udeka, пер. с англ. Т. Моват // - М., 1975. - 390 с.
224. Update: Cytokine Dysregulation in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis (CNO) / S.R. Hofmann, A. Roesen-Wolff, G. Hahn, C.M.Hedrich // *International Journal of Rheumatology*. - 2012. - №5. - P. 1-7.
225. Urist, M.R. Recent advances in physiology of bone / M.R. Urist, F.C. Mc Lean // *J. Bone Joint Surg.* - 1963. - Vol. 45-A, №6. - P. 1305-1313.
226. Van Howe, R.S. Chronic, recurrent multifocal osteomyelitis. Case report and review of the literature / R.S. Van Howe, R.J. Starshak, M.J. Chusid // *Clin Pediatr (Phila)*. - 1989. - №28. - P. 54-59.
227. Verhelle, N. How to deal with bone exposure and osteomyelitis an overview / N. Verhelle, D. Van Zele, L. Liboutton // *Acta Orthop Belg.* - 2003. - Vol.69, №6. - P. 481-494.
228. Vittecoq, O. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term / O. Vittecoq, L.A. Said, C. Michot et al. // *Arthritis Rheum.* - 2000. - №43. - P.109-119.
229. Wagner C, Post-traumatic osteomyelitis: analysis of inflammatory cells recruited into the site of infection / C.Wagner, K. Kondella, T. Bernschneider et al. // *Shock*. - 2003. - № 20. - P.503-510.
230. Wagner, A.D. Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome / A.D.Wagner, J. Andresen, M.C. Jendro // *Arthritis Rheum.* - 2002. - № 46. - P.1965-1968

231. Waldvogel, K. Disseminated cat-scratch disease: detection of *Rochalimaea henselae* in affected tissue / K. Waldvogel, R.L. Regnery, B.E. Anderson et al. // *Eur J Pediatr.* – 1994. - №153. – P.23–27.
232. Weihe, S. Mandibular involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in adulthood / S. Weihe, H. Eufinger, O. Terhaar et al. // *Mund Kiefer Gesichtschir.* – 2000. - №4. – P.187–192
233. Wellinghausen, N. Multifocal osteomyelitis caused by *Candida Dubliniensis* / N. Wellinghausen, A. Moerick, S. Bundschuh et al. // *Journal of Medical Microbiology.* – 2009. - №58. – P. 386-390.
234. Wong, M. TNF $\alpha$  blockade in human diseases: mechanisms and future directions / M. Wong, D. Ziring, Y. Korin et al. // *Clin Immunol.* – 2008. - № 126. – P.121-136.
235. Yu, L. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Association with vertebra plana/L. Yu, J.R. Kasser, E. O'Rourke et al. // *J Bone Joint Surg Am.* – 1989. - №71. – P.105–112.
236. Yuksel, H.Y. Normophosphatemic type tumoral calcinosis associated with chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a case report / H.Y. Yuksel, S. Yilmaz, M. Gurbuzel // *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica.* – 2011. - №45 (2). – P. 124-129.
237. Зайцев, А.Б. Хирургическое лечение больных с остеомиелитом нижних конечностей / А.Б. Зайцев, М.И. Бобров, Ю.И. Власов // *Первый Белорусский международный конгресс хирургов.* – Витебск, 1996. – С. 35-36.