

Антибактеріальна терапія при тяжких формах гострого гематогенного остеомієліту в дітей



**В.А. Дігтяр, Д.М. Лук'яненко,
О.Г. Садовенко, Д.О. Степанський**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія
МОЗ України»

Мета дослідження — вивчення генералізованих форм гострого гематогенного остеомієліту (ГГО) з урахуванням мікробного пейзажу, їх оцінка з позицій сьогоденного трактування сепсису; визначення раціонального впливу на осередок запалення як парентерально (антибіотиками), так і місцево (антисептиками); виявлення причин летальних результатів.

Матеріали та методи. У статті, враховуючи мікробний пейзаж осередку запалення, проведено аналіз структури тяжких форм ГГО в дітей Дніпропетровського регіону. Виконано аналіз історій хвороб дітей із ГГО, які перебували на лікуванні в обласній дитячій клінічній лікарні м. Дніпропетровськ із 2001 по 2011 р. Із токсичною формою знаходилося на лікуванні 15 дітей, і септикопемічною формою — 17 пацієнтів. Серед загальної кількості хворих на ГГО (635 дітей) пацієнти з важкими формами склали 4,88 %. Проаналізовано 32 випадки тяжких форм ГГО (токсичної та септикопемічної), серед яких було 6 летальних випадків: при септикопемічній формі — 2 (11,8 %) та при токсичній — 4 (20 %), що склало 0,94 % від загальної кількості пацієнтів.

Результати та обговорення. Проведений аналіз показав, що токсична форма ГГО частіше зустрічається в дітей віком від 10 років і старше, септикопемічна — у дітей до 3 років. Найважчий перебіг має токсична форма захворювання, що зумовлено перш за все мікрофлорою осередку запалення, продукти життєдіяльності котрої здатні уражати різноманітні органи і тканини організму. Полірезистентність виділених штамів мікроорганізмів зумовлює зниження чутливості до антибіотиків, що слід брати до уваги, враховуючи ступінь важкості стану хворого під час призначення емпіричної антибіотикотерапії.

Висновки. Невчасна діагностика, відсутність передопераційної підготовки, неадекватне лікування ГГО призводять до погіршення стану хворого. Локальна форма захворювання може переходити в септикопемічну або токсичну, що складає до 4,88 %, а як наслідок — збільшення летальності до 20 %.

Ключові слова: діти, гострий гематогенний остеомієліт, токсична форма, септикопемічна форма, сепсис, мікрофлора, лікування гострого гематогенного остеомієліту, антибіотикотерапія.

Гнійна патологія посідає одне з перших місць у структурі захворювань населення, котрі призводять до летальних випадків [1, 3, 7].

Гострий гематогенний остеомієліт (ГГО), зокрема його генералізовані форми (за Т.П. Краснобаєвим) — токсична (ТФ) і септикопемічна (СПФ), незважаючи на вдосконалення з плином часу методів діагностики і лікування [2, 7], призводить до високої

Стаття надійшла до редакції 20 вересня 2012 р.

Дігтяр Валерій Андрійович, д. мед. н., проф., зав. кафедри дитячої хірургії
49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9. Тел. (056) 713-63-11
E-mail: lucyapenko@mail.ru

■ Т а б л и ц я 1
Розподіл хворих із ГГО за віком і статтю

| Форма остеомієліту | Вік | | | | | | Стать | |
|--------------------|-----------|----------|-----------|-----------|------------|-------------|-------|------|
| | До 1 року | 1—3 роки | 3—5 років | 5—7 років | 7—10 років | 10—16 років | чол. | жін. |
| Токсична | — | — | 2 | — | 2 | 11 | 12 | 3 |
| Септикопсімічна | 10 | 2 | — | — | 2 | 3 | 13 | 4 |

летальності. ГГО — це медико-соціальна проблема через важкий перебіг, велику кількість негативних наслідків, котрі можуть з'являтися протягом усього періоду росту дитини і призводити до інвалідазації [1].

Рекомендації Північноамериканської погоджувальної конференції з питань сепсису і його ускладнень у Чикаго в 1991 році значно розширили знання в цьому питанні і дали чітке трактування розвитку і перебігу септичного процесу. Згідно з ним, генералізовані форми гематогенного остеомієліту сьогодні необхідно розглядати з позицій сепсису, тяжкого сепсису із синдромом поліорганної недостатності та інфекційно-токсичного шоку [4, 6].

Локальні або легкі форми гнійно-запальних захворювань можна розглядати як мікробіологічну подію (МБП), викликану стафілококами, стрептококами та іншими мікроорганізмами + місцева запальна реакція (МЗР). У випадках локалізованої інфекції поступове вивільнення екзо- й ендотоксинів призводить до активації макрофагів та інших захисних систем макроорганізму, викликаючи локальну імунну відповідь, яка контролюється та основа якої — це захист від подальшого розповсюдження мікроорганізмів [4, 6]. Підвищення кількості медіаторів запалення визначає септичний статус хворого [8—10].

При СПФ клінічні вияви токсикозу виражені, однак стабільні, без прогресування.

ТФ — це сепсис, який супроводжується поліорганною недостатністю, синдромом гострого ураження легенів (СГУЛ), септичним шоком, а враховуючи часту кокову грампозитивну флору, і можливістю летального кінця. Цим мікроорганізмам властиве ураження будь-яких тканин організму завдяки факторам патогенності, серед яких основну роль відіграють фактори адгезії, різноманітні ферменти (гіалуронідаза, ДНК-за, фібринолізін, протеїназа, фосфотаза), а також комплекс секретуючих екзо- й ендотоксинів, що пошкоджує мембрани клітин (α , β , γ та інші). Значно впливають на патологічний процес також ентеротоксини А, В, С1, С2, Д, Є [5]. Раніше такий перебіг захворювання називали блискавичним сепсисом.

Несвоєчасна діагностика, відсутність передопераційної підготовки та неадекватна антибіотикотерапія можуть бути причиною переходу локальної форми в СПФ або ТФ, що зумовлено перш за все імунним статусом дитини до початку захворювання [8—10].

Під час призначення антибіотикотерапії септичним хворим необхідно враховувати не тільки

спектр дії, а й здатність антибіотика збільшувати або зменшувати кількість ендотоксину завдяки його бактерицидній дії. Коли звільняється велика кількість ендотоксину, створюється потенційна небезпека для пацієнта, тому питання вибору антибіотикотерапії часто визначальне. Актуальним також лишається питання вибору антисептика для обробки осередку інфекції.

Мета дослідження — вивчення генералізованих форм ГГО з урахуванням мікробного пейзажу, їх оцінка з позицій сьогоdnішнього трактування сепсису; визначення раціонального впливу на осередок запалення як парентерально (антибіотиками), так і місцево (антисептиками); виявлення причин летальних результатів.

Матеріали та методи

Проведено аналіз історій хвороб дітей із генералізованими формами ГГО, що перебували на лікуванні в обласній дитячій клінічній лікарні (ОДКЛ) м. Дніпропетровськ із 2001 по 2011 рр. Із ТФ знаходилося на лікуванні 15 дітей, із СПФ — 17 пацієнтів. Серед загальної кількості хворих на ГГО (635 дітей) пацієнти з важкими формами ГГО склали 4,88 %. ТФ переважає в старшій віковій групі (з 10 до 16 років — 11 дітей), а СПФ — в молодшій віковій групі (до 1 року — 10 дітей), із них пацієнтів віком до 1 міс — 6. При обох формах остеомієліту переважно страждають хлопчики (табл. 1).

СПФ, як правило, починалася з одного або декількох осередків, які локалізувалися в кісткових структурах і внутрішніх органах. Кількість метастатичних осередків могла збільшуватися з прогресуванням захворювання. У більшості випадків при ТФ початок захворювання пов'язувався з незначними травмами, переохолодженнями, фізичними перевантаженнями, а також МБП і МЗР в області кінцівок, після чого розвивався стан дискомфорту впродовж 3—5 днів, котрий виявлявся загальним нездужанням, субфібрилітетом, незначно вираженою інтоксикацією, обмеженням функції ураженої кінцівки. Лікування хворих, як правило, проводилося з першої доби захворювання в соматичних, ортопедо-травматологічних, реанімаційних відділеннях дитячих стаціонарів або в амбулаторних умовах. Рідше хворі лікувалися самостійно. Неефективність терапії, яка проводилася, і різке погіршення стану дітей було причиною направлення дітей на лікування в ОДКЛ м. Дніпропетровська.

Тривалість захворювання до госпіталізації в ОДКЛ при ТФ ГГО частіше складала від 3-х до

■ Таблиця 2

Форми захворювання на ГГО і терміни госпіталізації хворих

| Форма остеомиєліту | До 3-ї доби | До 5 діб | Понад 5 діб | Усього |
|--------------------|-------------|----------|-------------|--------|
| Токсична | 4 | 7 | 4 | 15 |
| Септикопемічна | 2 | 4 | 11 | 17 |

■ Таблиця 3

Ділянки затримки росту виділених збудників

| Мікроорганізми | Препарати (ділянки затримки росту, мм) | | |
|-----------------------|--|-----------|---------|
| | Окстенідину дигідрохлорид | Діоксидин | Бетадин |
| <i>E. coli</i> | 10 | 30 | — |
| <i>S. aureus</i> | 12 | 9 | — |
| <i>S. epidermidis</i> | 11 | 9 | — |
| <i>K. pneumoniae</i> | 8 | 23 | — |
| <i>C. albicans</i> | 25 | — | — |

5 діб (табл. 2). У 3 хворих, які надійшли після 5-ї доби із ТФ ГГО, і у 2 із СПФ настав летальний кінець, незважаючи на лікування, проведене в умовах реанімації. Летальність склала при ТФ — 20 %, при СПФ — 11,8 %.

Мікробіологічне дослідження проводилося таким чином: виділене з рани або суглобової порожнини поміщали в стерильну пробірку. Потім проводили серійне розведення (ряд пробірок, у котрі додавали по 4,5 мл стерильного 0,9 % розчину NaCl). У першу пробірку додавали 0,5 мл досліджуваного матеріалу і робили низку серійних розведень. Залежно від локалізації патологічного процесу, часу перебігу захворювання і характеру виділеного здійснювали посів досліджуваного матеріалу у відповідному розведенні на живильні середовища: Чистовича — на групу стафілококів, Ендо — на кишкову групу мікроорганізмів, кров'яний агар — для визначення гемолітичних властивостей мікроорганізмів, середовище Сабуро — на групу грибів. У відповідні середовища в різних розведеннях додавали по 0,1 мл досліджуваного матеріалу і за допомогою стерильного шпателя здійснювали посів газоном. Посіви інкубували в термостаті за температури 37 °С протягом 24 год. Після добової інкубації підраховували колонії, які вирости, характеризували ферментативні і токсичні властивості у відповідних розведеннях. Посіви виконували триразово в кожному розведенні, після чого визначали середні величини. Виділено збудники, серед яких *S. aureus* (53 % випадків), *S. epidermidis* (18 %), менше *S. haemolyticus* (13,5 %). У незначному відсотку випадків разом зі стафілококовою інфекцією виділяли *Pseudomonas aeruginosa* (до 5,7 % випадків), а також мікроорганізми роду *Streptococcus*. Гнійне запалення обтяжувалось також наявністю таких мікроорганізмів, як *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Candida* та інших. У 4 летальних випадках виокремлено різноманіт-

ні види стафілококів як коагулазопозитивних, так і коагулазонегативних.

Під час аналізу летальних результатів у дітей із ТФ ГГО слід зазначити, що всі діти надійшли в ОДКЛ на 5—7 добу від початку захворювання з наявністю клінічних виявів сепсису, вони були у край важкому стані з незначно вираженими локальними виявами в осередку запалення. Летальний результат настав, незважаючи на проведення інтенсивної терапії і хірургічного втручання, спрямованого на декомпресію і санацію осередку, на 1—2 добу лікування у ВАІТ внаслідок прогресування поліорганної недостатності.

Діти з СПФ ГГО надійшли в клініку на 7—10 добу від початку захворювання. Летальний результат настав на 1-у та 5-у доби перебування в стаціонарі через прогресування токсичної енцефалопатії і синдрому поліорганної недостатності внаслідок гнійного метастазування в паренхіматозні органи.

Усім хворим проводили декомпресію і хірургічну санацію осередку.

З метою санації осередку місцево використовували окстенідину дигідрохлорид, повідон йоду та діоксидин. Причому найвираженіший ефект щодо очищення осередків запалення спостерігався при застосуванні окстенідину дигідрохлориду, другим за ефективністю був діоксидин, найгірші показники у повідону йоду, що підтверджено бактеріологічно. З цією метою використовували методу визначення чутливості збудників до досліджуваних препаратів. Стандартний інокулюм, який відповідав 0,5 за стандартом Мак-Фарланда, тобто містив приблизно $1,5 \times 10^8$ КУО/см³, наносили піпеткою на поверхню чашки Петрі з агаром Мюллера—Хінтона в об'ємі 1—2 см³, рівномірно розподіляли по поверхні похитуванням, надлишок інокулюму видаляли піпеткою. Підсушували за кімнатної температури протягом 10—15 хв. З дотриманням стерильності робили лунки в агарі діаметром 5 мм, у які закапували досліджувані препарати по 0,1 мл — окстенідину дигідрохлорид у розведенні 1 : 4, повідон йоду і діоксидин не розводили. Чашки поміщали на 24 год за температури 37 °С в термостат. Результати оцінювали за діаметром ділянки затримки зростання мікробів довкола лунки у мм (табл. 3).

Приготування для санації розчину гіпохлориту натрію виявилось економічно не вигідним через те, що препарат втрачає свої властивості внаслідок інактивації протягом доби, потребує методів моніторингу концентрації, особливих умов зберігання.

Результати та обговорення

При ТФ ГГО в усіх хворих уражалася дихальна система, тобто розвивався СГУЛ різного ступеня тяжкості, помічені такі ураження серцево-судинної системи: токсична кардіоміопатія, ендокардит; ураження нервової системи: токсична енцефалопатія, в одному випадку спостерігався виражений токсичний гепатит. У всіх випадках ТФ ГГО

супроводжувалася явищами тяжкого септичного шоку, тобто у хворих, крім зазначеного, помічали артеріальну гіпотензію, ознаки генералізованої запальної реакції: зміни температури тіла (базальної) — нижче 36 °С або вище 38 °С, збільшення кількості серцевих скорочень — понад 90 за хв, збільшення кількості дихальних рухів — понад 20 за хв, лейкоцитоз периферичної крові — менше $4,0 \times 10^9/\text{л}$ або понад $12,0 \times 10^9/\text{л}$. Відсутність температурної реакції організму дитини за наявності осередку запалення свідчить про недосконалість імунної відповіді організму. Тому приєднання до комплексної терапії імуностимулювальних та імуномодулювальних препаратів (імуноглобуліну, протистафілококового γ -глобуліну, протистафілококової плазми, метилурацилу, «Пентоксилу») вважаємо методом вибору.

При СПФ ГГО, крім ураження довгих трубчастих, плоских і коротких кісток, спостерігалася ураження дихальної системи — у 9 випадках (пневмонія з абсцесом — 6, плеврит — 3), бактеріальний ендокардит — у 2 випадках, флегмона передньої поверхні грудної клітки, патологічні вивихи та підвивихи кульшового суглоба у випадку локалізації осередку у проксимальному метаепіфізі стегнової кістки. Слід зазначити, що осередки інфекції внаслідок вікових особливостей при СПФ знаходилися майже в усіх випадках у метаепіфізах.

Із допоміжних методів обстеження використовували рентгенологічний та ультразвуковий (УЗД). При надходженні у дітей із терміном захворювання 2—3 доби, яким проводили рентгенографію ураженої кінцівки, кістково-патологічних змін не виявлено. У 612 дітей, котрі перебували у стаціонарі, на 8—14 добу з'являлися рентгенологічні ознаки метаепіфізарного остеомієліту (МЕО), у 23-х вони з'явилися через 2 міс. Таким чином, за відсутності деструктивних змін у кістках під час госпіталізації, навіть незважаючи на ранній початок лікування, рентгенологічні критерії МЕО можуть виникати через 8—14 діб і пізніше. При УЗД ознаки запалення виявлено в усіх хворих з моменту надходження до стаціонару.

Летальний результат при СПФ ГГО настав у 2 (11,8 %) хворих, при ТФ — у 3 (20 %) пацієнтів. При цьому йдеться про відсоток летальних випадків при конкретній формі, а не взагалі при тяжких формах. Таким чином, летальність склала 0,94 % від загальної кількості пацієнтів. Усіх хворих обстежено бактеріологічно, тобто на поживних

середовищах виділено різні види роду *Staphylococcus* як коагулазопозитивних, так і коагулазо-негативних.

Необхідно підкреслити, що посмертно всім дітям діагноз підтверджено патологоанатомічно. Проте виражений деструктивний процес у кістці був лише у дітей із СПФ. У 3 дітей із ТФ макроскопічні зміни кісткових структур були незначними і діагноз підтверджено на основі гістологічного і бактеріологічного досліджень.

Емпірична антибіотикотерапія, розпочата з цефалоспоринів 2-го та 3-го покоління, антибіотиків пеніцилінового ряду, аміноглікозидів, була неефективною внаслідок резистентності мікроорганізмів до антибіотиків цих груп. Комбінована терапія карбопенемами, фторхінолонами, ванкоміцином та «Метрогілом» залежно від чутливості мікроорганізмів, розпочата в перші дні лікування, в більшості випадків дала змогу зупинити подальший розвиток септичного процесу. Слід зазначити, що препаратом для базової терапії емпірично призначали «Сульбактам» (цефтриаксон + сульбактам), але внаслідок того, що більшість тяжких форм викликана комбінаціями мікроорганізмів, доводилося використовувати комбінації препаратів залежно від флори в осередках.

Найоптимальнішим антисептиком для місцевого застосування виявився октенідину дигідрохлорид.

Таким чином, у дітей Дніпропетровського регіону, які захворіли на ГГО, запальні зміни були в більшій кількості випадків викликані стафілоковою флорою. У найтяжчих випадках з осередків запалення виділялися асоціації патогенних мікроорганізмів, що значною мірою стало чинником обтяження перебігу патологічного процесу. У зв'язку з полірезистентністю чутливості виділених штамів необхідне проведення і вивчення антибіотикограм у кожному конкретному випадку та розробка єдиного алгоритму емпіричної антибактеріальної терапії у кожному регіоні залежно від мікробного пейзажу осередків запалення.

Висновки

Невчасна діагностика, відсутність передопераційної підготовки, неадекватне лікування гострого гематогенного остеомієліту призводять до погіршення стану хворого. Локальна форма захворювання може переходити в септикопемічну або токсичну, що складає до 4,88 %, а як наслідок — збільшення летальності до 20 %.

Література

1. Акжигитов Г.Н., Юдин Я.Б. Гематогенный остеомиелит.— М.: Медицина, 1998.— 288 с.; ил.
2. Гисак С.Н., Руднев В.И., Васильев В.Ф. и др. Биохимические тесты диагностики и прогнозирования клинического течения острого гематогенного остеомиелита у детей // Вісник Вінницького національного медичного університету.— 2007.— Вип. 11 (1/1).— С. 87—89.
3. Данилов О.А., Міхнушева О.С., Рибальченко В.Ф. та ін. Сучасні аспекти лікування септикопемічної форми гострого гематогенного остеомиєліту у дітей // Хірургія дитячого віку.— 2004.— Т. I, № 1 (2).— С. 15—20.
4. Киров М.Ю., Кузьков В.В., Недашковский Э.В. Острое повреждение легких при сепсисе. Патогенез и интенсивная терапия: Монография.— Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2004.— 96 с.; ил.
5. Коротаев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник.— СПб: «Спец. литература», 1998.— 592 с.; ил.

6. Малий В.П., Кратенко І.С. Сепсис. Проблеми діагностики, терапії та профілактики // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю 29-30 березня 2006 року.— Харків, 2006.— 275 с.
7. Солейко Д.С., Кукуруза Ю.П., Солейко Н.П. Особливості клінічної картини та діагностики септичних форм гострого гематогенного остеомиєліту у дітей // Вісник Вінницького національного медичного університету.— 2007.— Вип. 11 (1/1).— С. 49—56.
8. Ringelmann R., Amin S.A.A. Laboratory diagnosis and antibacterial therapy for joint diseases // Orthopaedia.— 1990.— Vol. 128, N 4.— P. 391—395.
9. Schmidt H.G., Nelkes M., Witter F. Zur Klassifizierung der Osteomyelitis // Acta Traumatol.— 1990.— Bd. 20, N 6.— S. 303—309.
10. Schwishuk L.E. Osteomyelitis and septic arthritis. Imaging of the newborn infant and young child.— III ed.— Baltimore, 1989.— 1053 p.

Антибактериальная терапия при тяжелых формах острого гематогенного остеомиелита у детей

В.А. Дегтярь, Д.Н. Лукьяненко, Е.Г. Садовенко, Д.А. Степанский

Цель исследования — изучение генерализованных форм острого гематогенного остеомиелита (ОГО) с учетом микробного пейзажа; определение рационального воздействия на очаг воспаления как парентерально (антибиотиками), так и местно (антисептиками); выявление причин летальных результатов.

Материалы и методы. В статье, учитывая микробный пейзаж в очаге воспаления, проведен анализ структуры тяжелых форм ОГО у детей Днепропетровского региона. Выполнен анализ историй болезни детей с ОГО, которые находились на лечении в областной детской клинической больнице г. Днепропетровск с 2001 по 2011 г. С токсической формой находилось на лечении 15 детей, с септикопиемической — 17 пациентов. Среди общего количества больных ОГО (635 детей) пациенты с тяжелыми формами составили 4,88 %. Проанализировано 32 случая тяжелых форм ОГО (токсической и септикопиемической), среди которых было 6 летальных исходов: при септикопиемической форме — 2 (11,8 %) и при токсической — 4 (20 %), что составило 0,94 % от общего количества пациентов.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ показал, что токсическая форма ОГО чаще встречается у детей в возрасте от 10 лет и старше, септикопиемическая — у детей до 3 лет. Наиболее тяжелое течение имеет токсическая форма заболевания, что обусловлено прежде всего микрофлорой в очаге воспаления, продукты жизнедеятельности которой способны поражать различные органы и ткани организма.

Выводы. Несвоевременная диагностика, отсутствие предоперационной подготовки, неадекватное лечение ОГО приводят к ухудшению состояния больного. Локальная форма заболевания может переходить в септикопиемическую или токсическую, что составляет до 4,88 %, а как следствие — увеличение летальности до 20 %.

Ключевые слова: дети, острый гематогенный остеомиелит, токсическая форма, септикопиемическая форма, сепсис, микрофлора, лечение острого гематогенного остеомиелита, антибиотикотерапия.

Antibacterial therapy in children with severe forms of acute hematogenic osteomyelitis

V.A. Digtyar, D.M. Lucyanenko, O.G. Sadovenko, D.O. Stepanskiy

The aim was to study the generalized forms of acute hematogenic osteomyelitis (AHO) with the microbial count; the treatment influence on the inflammation area by parenteral way (antibiotics), and local (antiseptics) way definition, and the reasons for lethal result identification.

Materials and methods. The AHO severe forms structure was analyzed in children of Dnepropetrovsk region taking into consideration microbe picture in the inflammation focus. The medical histories of children with AHO, who were treated at the Dnepropetrovsk Regional Pediatric Hospital in a period 2001—2011 were analyzed. With was on treating 15 children toxic form and 17 patients with septicopyemic were treated. Patients with severe AHO were 4.88 % among the total number of patients with AHO (635 children). 32 cases of AHO severe forms (toxic and septicopyemic ones) were analyzed; 5 lethal outcomes were registered among them: 2 children with septicopyemic form (11.8 %), and 3 children with AHO toxic form (20 %), — 0.94 % of the total number.

Results and discussion. The toxic form of AHO occurs more frequently in children aged 10 years and older, the septicopyemic form is more common in children under 3 years. The AHO toxic form has the most severe course due to special microflora in the inflammation focus and its' waste products can affect different organs and tissues.

Conclusions. Late diagnosis, lack of preoperative preparation, inadequate AHO treatment lead to patient' deterioration. The local form of the disease may result into septicopyemic or toxic form (in 4.88 % cases) and consequently increase the mortality rate to 20 %.

Key words: children, acute hematogenic osteomyelitis (AHO), toxic form of AHO, septicopyemic form of AHO, sepsis, microflora, treatment of AHO, antibiotic therapy.