

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

На правах рукопису

ЛУК'ЯНЕНКО ДМИТРО МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 616.71-018.46-08-036.83-053.3/.5

**ЛІКУВАННЯ ТА МЕДИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ДІТЕЙ ХВОРИХ
НА МЕТАЕПІФІЗАРНИЙ ОСТЕОМІЄЛІТ
(експериментально-клінічне дослідження)**

14.01.09 – дитяча хірургія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеню кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Дігтяр Валерій Андрійович.

доктор медичних наук, професор

Дніпро - 2016

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	3
Вступ	4
Розділ 1 Сучасні проблеми лікування та медичної реабілітації дітей, котрі перенесли метаепіфізарний остеомієліт (Огляд літератури)	11
Розділ 2 Матеріали та методи дослідження	35
2.1 Матеріал дослідження	35
2.2 Методи дослідження	38
Розділ 3 Експериментальне дослідження оптимальної концентрації препарату «Октенісепт» для застосування при запальних захворюваннях опорно-рухового апарату зростаючого організму	45
3.1 Визначення оптимальної концентрації «Октенісепту» для санації порожнин суглобів в експерименті	45
3.2 Визначення оптимального антисептика за спектром дії на збудники запалення та організм при МЕО	70
Розділ 4 Діагностика та лікування дітей з метаепіфізарним остеомієлітом	77
Розділ 5 Результати лікування і визначення алгоритму реабілітації дітей, які перенесли метаепіфізарний остеомієліт	88
5.1 Аналіз результатів діагностики та лікування дітей з МЕО за різними методиками	88
5.2 Визначення обсягу методів реабілітації	93
5.3 Результати лікування та їх обговорення	100
Розділ 6 Аналіз та узагальнення результатів досліджень	104
Висновки	114
Практичні рекомендації	116
Додаток	117
Список літератури	122

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АБТ – антибактеріальна терапія

ГАГ – глікозаміноглікани

ГГО – гострий гематогенний остеомієліт

ГО – гематогенний остеомієліт

МБП – мікробіологічна подія

МЕО – метаепіфізарний остеомієліт

МЕП – метаепіфізарна пластинка

МЗР – місцева запальна реакція

МКСХ – медична карта стаціонарного хворого

ОДКЛ – обласна дитяча клінічна лікарня м. Дніпропетровська

ОРА – опорно-руховий апарат

ПАР – поверхнево активні речовини

СГУЛ – синдром гострого ураження легень

УЗД – ультразвукове дослідження

ХГО – хронічний гематогенний остеомієліт

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Метаепіфізарний остеомієліт (МЕО), його ускладнення і наслідки становлять тяжку медико-соціальну проблему [3, 10, 83]. Одним із важливих її розділів можна вважати деструкцію росткових зон кісток, внаслідок якої відбуваються порушення довжини кінцівок, форми та функцій сегментів опорно-рухового апарату, котрі можуть виявитися в будь-який період росту дитини, і можуть бути невиліковними протягом усього подальшого життя людини, призводячи до інвалідності та унеможливлення реалізації життєвих планів уже дорослої людини [16, 33, 39, 76, 89, 115, 121, 132, 136].

Критерії видужання хворих на МЕО, такі як: хронізація і загострення процесу, відновлення функцій кінцівки, нормалізація температури тіла і показників лабораторних методів дослідження, відновлення рентгенологічної картини кісткової структури через 1–2 місяці після перенесеного гострого процесу не дозволяють виключити розвиток загрозливих наслідків захворювання [8, 11, 26, 35, 44, 60, 87, 104, 116, 124] внаслідок пошкодження росткової зони.

Метаепіфізарний остеомієліт новонароджених і дітей молодшого віку призводить до порушення росту довгих трубчастих кісток та інвалідизації у 16,2 - 50% випадків [16, 56]. З віком ці ускладнення прогресують і потребують корекції, котра проводиться за різними методиками. Єдиної точки зору на тривалість лікування та спостереження за його динамікою та наслідками хвороби не існує дотепер, тому розробка нових методів лікування та реабілітації є перспективною [2, 3, 11, 28, 30, 43, 86, 90, 120].

Не зважаючи на велику кількість робіт, присвячених вивченню результатів лікування дітей з МЕО, оцінка їх лишається дискутабельною через відсутність системного підходу до оцінки стану хворих з урахуванням їх віку, адекватності лікування в гострому періоді, форми

захворювання, локалізації і розповсюдженості процесу [11,12, 37, 56, 60, 67, 79, 88, 125, 137].

Деякі автори вказують на складність перебігу хвороби та аналіз незадовільних результатів лікування МЕО, лише констатуючи кількість і різновидність ускладнень до 71,2%, та летальність, котра за даними різних авторів становить до 1% випадків [16, 37, 46, 47, 48, 54, 66]. Ці показники не можуть дати відповіді на час формування органічних і функціональних змін, пов'язаних з перенесеним МЕО, тому запропоновані види реабілітації, як правило, запізнілі і не несуть у собі елементів передбачення можливої інвалідності.

Більшість дитячих хірургів критерієм видужання вважають нормалізацію клініко-функціональних і лабораторних показників без урахування відновлення конгруентності поверхонь суглобів, зважаючи на ранній вік хворих і відсутність рентгенологічних ознак. Практичний досвід показує, що у частини цих хворих формування суглобових поверхонь порушується, і це призводить до обмеження і деформації суглоба у віддаленому періоді [53, 56, 80, 95, 125].

Прийнято оцінювати якість життя хірургічного хворого по встановленню форми і функції ураженого органа [44]. У дітей, котрі перенесли гематогенний остеомієліт, з віком можуть з'являтися вторинні ускладнення як з боку опорно-рухового апарату (сколіози, подовження та вкорочення кінцівок, вивихи, тощо), так і з боку внутрішніх органів і систем [22, 70, 80, 82, 89, 97, 123].

Видимі дефекти скелету дуже сильно впливають на психоемоційний статус дитини, а з віком – і дорослої людини. Такі пацієнти стають замкнутими, відгороджуються від однолітків, мають складнощі в спілкуванні з оточуючими, їм складно знайти своє місце в житті [33, 64].

Існуючі методи оцінки стану дітей, що перенесли МЕО, пов'язані насамперед з запропонованими методиками діагностики, лікування, реабілітації і є відносно суб'єктивними. Хірурги і ортопеди здебільшого

мають за мету допомогти цим хворим тільки в фізичному одужанні, у той час, коли вони не меншою мірою потребують соціально-психологічної реабілітації. Вирішення цих задач має велике медико-соціальне значення [58, 85].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідницької роботи кафедри дитячої хірургії ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» за темою: «Оперативне лікування та реабілітація дітей з хірургічною патологією і вадами розвитку», шифр роботи: ІН.04.11, № держреєстрації 0111U0011432. Дисертант в комплексній темі як співвиконавець виконав більшість фрагментів, присвячених удосконаленню реабілітації та лікуванню метаепіфізарного остеомієліту у дітей.

Мета дослідження. Покращити результати лікування дітей з метаепіфізарним остеомієлітом на основі розробки нових методів діагностики, лікування та визначення основних етапів медичної реабілітації.

Задачі дослідження:

1. Виділити збудників із вогнищ запалення у дітей, хворих на МЕО, провести мікробіологічне дослідження порівняльного впливу антисептиків місцевої дії на спектр штамів бактерій при метаепіфізарному остеомієліті. Визначити пріоритетні напрямки місцевої та системної антибактеріальної терапії ураженого суглоба.

2. Вивчити в експерименті на тваринах можливість застосування октенідину дигідрохлориду на тканини опорно-рухового апарату в зростаючому організмі при метаепіфізарному остеомієліті.

3. Розробити та застосувати методику ранньої діагностики та лікування дітей, хворих на МЕО, з метою ефективного локального впливу на вогнище запалення для покращення результатів лікування МЕО.

4. Дослідити клінічну ефективність лікування МЕО за розробленою методикою у порівнянні зі стандартними схемами лікування.

5. Запропонувати систему реабілітаційних заходів у дітей з МЕО з урахуванням соціального фактора.

Об'єкт дослідження – метаепіфізарний остеомієліт.

Предмет дослідження – запальні зміни опорно-рухового апарату при метаепіфізарному остеомієліті під час гострого періоду захворювання та ортопедичні ускладнення і наслідки перенесеного захворювання.

Методи дослідження – антропометричний, клінічні методи дослідження, біохімічне дослідження крові – для визначення форми, ступеня тяжкості та динаміки перебігу захворювання; цитоскопічний та мікробіологічний метод – для визначення спектра збудників та чутливості їх до антибіотиків та антисептиків; променеві методи діагностики – ультразвуковий (УЗД) та рентгенологічний – для підтвердження діагнозу МЕО; експериментальний – для визначення впливу антисептика на тканини суглобів зростаючого організму, гістологічні – для вивчення морфології суглобових тканин у зростаючому організмі; морфометричні – для кількісної оцінки параметрів компонентів суглобового хряща у зростаючому організмі; статистичні – для обробки і аналізу отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. За результатами експериментальних досліджень розширені наукові уявлення про високу бактерицидну ефективність і відсутність токсичної дії на тканини колінного суглоба препарату на основі октенідину дигідрохлориду у розведенні 1:4.

Доповнені наукові дані щодо способу ранньої діагностики метаепіфізарного остеомієліту у дітей шляхом проведення ультразвукового дослідження суглобів, м'яких та кісткових тканин лінійними датчиками 3,5-7,5 МГц у першу - третю добу від початку захворювання і санації

вогнища остеомієліту з пункцією суглоба з двох точок із застосуванням препарату на основі октенідину дигідрохлориду у розведенні 1:4.

Вперше визначені показання до застосування октенідину дигідрохлориду та доведена його ефективність при лікуванні вогнищ запалення у ранні строки при метаепіфізарному остеомієліті у дітей, що підтверджується зменшенням кількості ускладнень при МЕО з 26,9% до 18,75%, кількості незадовільних результатів лікування з 15,0% до 0% і тривалості перебування на стаціонарному лікуванні з $11,50 \pm 0,74$ до $9,03 \pm 0,92$ ліжко-днів ($p < 0,05$).

Практичне значення отриманих результатів. Практична цінність роботи полягає у розробці і впровадженні в практичну охорону здоров'я:

- способу ранньої діагностики метаепіфізарного остеомієліту у дітей (Патент України на корисну модель №79123 «Спосіб ранньої діагностики метаепіфізарного остеомієліту у дітей»);

- способу лікування остеомієліту із застосуванням препарату на основі октенідину дигідрохлориду (Патент України на корисну модель №80747 «Застосування Октенісепту як засобу для лікування метаепіфізарного остеомієліту»; Патент України на корисну модель №80419 «Спосіб лікування метаепіфізарного остеомієліту у дітей»);

- системи поетапної реабілітації хворих на гематогенний метаепіфізарний остеомієліт (лікування гострого періоду; відновлення структури і функцій ураженого сегмента кінцівки; корекція наслідків перенесеного МЕО), спрямованої на ліквідацію ушкоджень і профілактику виникнення негативних наслідків у процесі росту дитини, починаючи з гострого періоду.

На підставі вивчення фізичного і соціального статусу осіб, що перенесли тяжкі форми гематогенного остеомієліту 15-20 років тому, доведено недостатню медичну і практично відсутню соціально-психологічну реабілітацію в даній групі пацієнтів.

Запропоновані методики діагностики (Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 421-2014) та лікування (Інформаційні листи про нововведення в сфері охорони здоров'я № 422-2014, № 423-2014) дозволили зменшити кількість ускладнень та наслідків МЕО.

Результати впроваджено в учбовий процес та наукову практику кафедри дитячої хірургії за фахом «дитяча хірургія» ДЗ «ДМА МОЗ України» у вигляді матеріалів 3-х навчальних посібників, кафедри дитячої хірургії з травматологією та ортопедією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», а також у практичну роботу закладів охорони здоров'я КЗ: «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», КЗ «Дитяча міська клінічна лікарня №3» ДОР» м. Дніпропетровськ, КЗ «Міська клінічна лікарня №8» м. Кривий Ріг, КЗ «Міська клінічна лікарня №7» м. Дніпродзержинськ, Кіровоградська дитяча обласна лікарня, КМУ «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці, Житомирська обласна дитяча клінічна лікарня.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним дослідженням автора, який виконав пошук літератури, визначив напрямки, мету та завдання дослідження. Усі експериментальні та клінічні дослідження виконані особисто та за участю дисертанта, відпрацьовані методики обстеження до, під час та після закінчення лікування, самостійно проліковано 32 дитини, хворих на метаепіфізарний остеомієліт, та 67 дітей перебували під наглядом. Отримані результати систематизовані, проаналізовані, узагальнені та статистично оброблені.

Апробація результатів роботи. Основні положення наукового дослідження доповідались і обговорювались на науково-практичній конференції «Сепсис. Проблеми діагностики, терапії та профілактики» (м. Харків, 2006), науково-практичні конференції, присвяченої 25-річчю дитячого торако-пульмонологічного відділення м. Кривого Рогу (м. Кривий Ріг, 2007), I Всеукраїнському конгресі дитячих хірургів з

міжнародною участю (м. Вінниця, 2007), науково-практичній конференції «Актуальні проблеми торакоабдомінальної хірургії (м. Київ, 2008), XXII з'їзді хірургів України (м. Хмельник, 2010), XIII конгресі світової федерації українських лікарських товариств (м. Львів, 2010), міжрегіональній науково-практичній конференції, присвяченої 50-річчю дитячої ортопедо-травматологічної служби Кривого Рогу «Актуальные вопросы детской ортопедии и травматологии» (м. Кривий Ріг, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання неонатології, педіатрії та дитячої хірургії» (м. Дніпропетровськ, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю та школи семінару «Актуальні проблеми ультразвукової діагностики» (м. Судак, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання кістково-гнійної хірургії» (м. Київ, 2014), XXIII з'їзді хірургів України (м. Київ, 2015), засіданнях Асоціації дитячих хірургів Дніпропетровської області 2008-2015 рр..

Публікації. Матеріали дисертації відображені у 34 наукових працях, у тому числі у 11 статтях (у виданнях, що рекомендовані ДАК України), 2 статтях у закордонних цитованих виданнях, 3 навчальних посібниках для студентів та викладачів медичних ВУЗів, 12 тезах, 3 Деклараційних патентах України на корисну модель та 3 інформаційних листах «Укрмедпатентінформу».

Обсяг та структура дисертації. Матеріал дисертації викладений українською мовою на 137 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертаційна робота містить вступ, огляд літератури, розділ «Матеріал і методи дослідження», 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список літератури, який нараховує 142 літературних джерела (у тому числі 65 латиницею). Дисертація ілюстрована 10 таблицями та 39 рисунками, 1 графологічною структурою.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ ТА МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІТЕЙ, КОТРИ ПЕРЕНЕСЛИ МЕТАЕПІФІЗАРНИЙ ОСТЕОМІЄЛІТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Проблема діагностики, етіопатогенетичного лікування метаепіфізарного остеомієліту (МЕО), його ускладнень і наслідків лишається актуальною і в наш час [2, 3, 4, 8, 10, 11, 26, 35, 76, 83, 104, 105, 129]. Насамперед це зумовлено тим, що в гострому періоді захворювання діагностика може бути дещо запізненою, емпірична антибактеріальна терапія не охоплює спектра збудників, що характерний для різних територій, запізно можуть виявлятися ускладнення, а також недостатній диспансерний нагляд і корекція наслідків. У свою чергу це призводить до значних соціальних проблем, до яких належать насамперед психологічні, котрі виникають у хворих уже в дорослому віці [58]. Підліткам із різноманітними вадами з боку кінцівок та інших сегментів тіла, що виникають як наслідки захворювання, важко знайти своє місце в колективі, визначитися з професійною орієнтацією та особистим життям. Хворі стають раздратованими, замкнутими, болісно усвідомлюють і кожний по-своєму переживає фізичну недосконалість.

Метаепіфізарний остеомієліт, як захворювання, зустрічається самостійно або як прояв сепсису [30, 39, 43, 45, 92, 96, 110, 111, 117, 118, 122, 133]. Вхідні ворота інфекції: шкіра, пуповинний залишок, слизові оболонки, внутрішньоутробне інфікування. За літературними даними найчастіше процес локалізується в епіфізах стегнової, великогомілкової та плечової кісток, [44, 45, 52, 77, 109]. За перебігом виділяють місцеву, токсико-септичну форми та септикопіємічну форми.

Тяжкі форми МЕО характеризується гострим початком зі швидким підвищенням температури тіла до 38,5 – 39 °С. Погіршується загальний стан. Дитина відмовляється від їжі. Риси обличчя загострені, шкіра сірого

відтінку. Визначаються загальна слабкість, знижена реакція на доккілля. Часто виникає диспепсичний синдром. Можуть бути судоми [30, 45, 92, 111, 122].

Основна місцева ознака метаепіфізарного остеомієліту – біль, спочатку не локалізований, пізніше обмежений вогнищем ураження. Під час огляду відзначають вимушене положення ураженої кінцівки, приведення та згинальну контрактуру в суглобі. Активні рухи в останньому відсутні, пасивні – різко болючі, особливо обертальні [39].

Першими проявами метаепіфізарного остеомієліту є артрит. Пальпація м'яких тканин, які утворюють суглоб, дуже болюча, дитина неспокійна. Через 2-3 доби від початку захворювання з'являються розлита припухлість, згладженість контурів суглоба, зумовлені артритом і набряком прилеглих м'яких тканин. Пальпаторно визначають підвищення місцевої температури, болючість, щільний інфільтрат навколо епіфіза кістки. Колір шкіри протягом деякого часу залишається незмінним. У запущених чи пізно діагностованих випадках у місці прориву гнояка формуються флегмони. З'являється гіперемія шкіри, місцева температура підвищується, над суглобом утворюється сітка розширених венозних судин.

Лабораторні дані в перші дні захворювання неспецифічні: лейкоцитоз, нейтрофіліоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, підвищена ШОЕ. Наростання ознак анемії, відсутність еозинофілів та моноцитів – несприятливі ознаки, що свідчать про ступінь важкості захворювання [1, 19, 21, 36, 38, 72, 91].

Для раннього виявлення патологічних змін з боку уражених епіфізів з успіхом використовують ультразвукове дослідження. Рентгенограми уражених кінцівок слід виконувати для порівняльного спостереження за кісткою, а також для виключення можливого перелому. Першими непрямыми рентгенологічними ознаками метаепіфізарного остеомієліту є розширення суглобової щілини та незначні деструктивні зміни

епіфізарного хряща. Вони помітніші в разі порівняння ураженої та здорової кінцівок. На 7–10-ту добу від початку захворювання з'являються періостальні нашарування [13, 57, 72].

Запізніла діагностика, необґрунтоване або недостатньо радикальне первинне хірургічне втручання, а також обсяг, послідовність і тривалість іммобілізації є основними чинниками порушення росту кінцівки в довжину, деформації по вісі, обмеженні її функції, що призводить у процесі росту дитини до інвалідності [85, 87, 90]. Все глибше вивчення патогенезу гострого гематогенного остеомієліту і МЕО, у тому числі із застосуванням новітніх технологій, фармакохімічних розробок дозволяють удосконалювати діагностику, лікування і медичну реабілітацію цього захворювання. Теоретичні та експериментальні дослідження, присвячені патогенезу МЕО, дозволили відповісти на питання щодо причини виникнення патологічного вогнища, його локалізації, шляхів розповсюдження, реакції оточуючих тканин і організму в цілому на патологічний процес [2, 30, 44].

Водночас, особливостям структури довгих трубчастих кісток, їх кровообігу у віковому аспекті та їх змінах при МЕО присвячена недостатня кількість робіт, що не дозволяє адаптувати лікування і реабілітацію хворих, ураховуючи структурні руйнування кістки, порушення кровообігу, форми і функції в кожній віковій групі [11, 29, 37, 60, 88, 125]. Визначення показань до виконання пункцій та інших хірургічних втручань, визначення місць, де вони повинні виконуватись, є важливими чинниками в діагностиці і лікуванні хворих. Час початку лікування – важливий фактор при лікуванні МЕО. Так, при лікуванні в перші три доби від початку захворювання, обтяження перебігу захворювання і виникнення наслідків достовірно нижчі по співставленню з тими випадками, коли лікування розпочато в строки від 4-ї доби і пізніше. За даними літератури діти, що поступали на стаціонарне лікування у перші три доби від початку захворювання переносили запальний процес у

вигляді локальної форми (79,7%), в пізні строки, на четверту добу і пізніше (20,3%) – хворі переносили тяжку форму захворювання з гнійно-септичними ускладненнями [20].

Вогнище запалення, яке локалізується в метаепіфізарній ділянці, призводить до зміни структурних елементів кістки, що росте. Це є першопричиною порушення росту кінцівок, їх деформації, а розповсюдження вогнища деструкції в бік діафізу може ускладнитися патологічним переломом, діафізарним дефектом кістки та її віськовою деформацією, внаслідок тотального остеонекрозу [16, 46, 47, 54].

Завдяки вдосконаленню, в першу чергу, ранньої діагностики, результати лікування МЕО значно поліпшилися, знизилась летальність за даними Гисак С.М. та співавторів (2014) майже до нуля [72]. Загальновідомо, що диспансерний нагляд за хворими, що перенесли гострий гематогенний остеомієліт (ГГО), повинен тривати не менш ніж 2 роки після перенесеного гострого періоду і включати курси протирецидивного та санаторно-курортного лікування [8, 16, 58]. Цим досить часто зневажають, як лікарі поліклінік, так і батьки дітей, що відчули полегшення стану дитини, що є фатальною помилкою в зв'язку з розвитком ускладнень та наслідків МЕО, які за різними даними спостерігаються у 20–60% пацієнтів [64, 66, 85].

Ускладнення та наслідки, що пов'язані з порушенням довжини, форми і функції кінцівок можуть виявитися невиліковними протягом усього життя людини. Наразі, виникаючи в зростаючому організмі, ці патологічні прояви МЕО призводять до викривлення хребта, кісток таза, лишаять людину можливості самостійно пересуватися, значно погіршують якість життя, роблять її нездатною до багатьох видів праці або і зовсім непрацездатною [58, 64, 143].

При ГГО, внаслідок ураження одного з органів імунної системи – червоного кісткового мозку, виникають значні порушення з боку імунологічної реактивності організму на відміну від гнійно-запальних

захворювань інших локалізацій, що зумовлює тяжкий перебіг захворювання і часто – генералізацію інфекційного процесу [43, 96, 110, 118]. Остеонекроз не завжди досить добре вирішується силами самого організму, а хірургічні втручання, такі як пункція суглобів і осередків деструкції з промиваннями та декомпресією, некректомії, ферментативні та інші хіміотерапевтичні засоби, що застосовують задля очищення ран від некротичних тканин, викликають грубі порушення структури білків, спричиняють руйнацію життєздатних тканин, уражають грануляційний бар'єр у вогнищі запалення, сприяють генералізації запального процесу. Неабияку роль в цих процесах відіграє фактор ішемії вогнища запалення з підсиленням кровотоку на його периферії [5, 29, 65, 107].

Руйнації кістки також сприяє зниження або відсутність її електричної активності, як результат «голодування» та загибелі остеоцитів [29, 57, 117]. Розповсюдження гнійного процесу на зону росту, епіфіз і порожнину суглоба в гострому періоді захворювання призводить до різноманітних ускладнень: ураження епіфізарного хряща у 78%, епіфізеолізу у 4,2%, некрозу епіфізу у 46,9%, вторинного артрити у 68,3%, патологічного вивиху і підвивиху у 38,6%, патологічного перелому у 3,4% випадків [72].

У вогнищі запалення змінюється окисно-відновний потенціал зі зсувом реакції у лужний бік, що негативно впливає на процес регенерації, визначено залежність регенерації кісткової тканини від ступеня васкуляризації і рівня постачання кисню в кістковій зоні. Оксидоз привалює при доброму капілярному кровопостачанні, анаеробний тип окису вуглеців – гліколіз – при зменшеній капіляризації, метаболізм полісахаридного типу – при повній відсутності капілярів. В умовах порушення васкуляризації і виникаючій гіпоксії оксидотичний метаболізм змінюється низьким типом метаболізму, внаслідок чого в регенеруючій тканині утворюється хрящ, а в не васкуляризованих тканинах, де є стан

гіпоксії, оксидіютичний тип зводиться до мінімуму, при чому утворюється велика кількість мукополісахаридів [29, 84].

Від ступеня васкуляризації кісткової рани, забезпечення киснем місця деструкції, залежить енергетичний потенціал тканини, що визначає тип новоутворюваної тканини: кістка, хрящ, фіброзна тканина [84]. При ГГО вік, локалізація, глибина і важкість ураження структури, травматичність хірургічного лікування, пов'язані з цим порушення киснепостачання цих зон, зниження рівня енергетичної забезпеченості тканин призводить до порушення остеогенезу. Особливе місце тут посідає ГГО з локалізацією процесу в метаепіфізарних зонах довгих кісток, що зустрічається у 38–99% хворих дітей у віці до трьох років. У результаті ураження епіфізарного хряща і втягнення в процес суглобів з боку ураження, що межують з вогнищем запалення, у 50–96% таких хворих виникають вторинні деформації кісток, порушується функція суглобів, що є основою інвалідизації [56, 72, 85].

Г.В.Гайко (1988) систематизував ураження остеомієлітичним процесом зон росту і виділив 3 види процесів за локалізацією, розповсюдженістю і вираженістю деструктивного процесу [22]. Перший вид ураження зони росту мав місце у хворих із локалізацією вогнища остеомієліту у віддалених від зони росту ділянках метафізу, при якому епіфізарний шар росту знаходився у сфері перифокального запалення. Рентгенологічно цей вид ураження проявлявся розширенням зони росту, що свідчить про порушення процесу ендохондрального окостеніння внаслідок погіршення кровопостачання в метафізі. Зі стиханням запалення спостерігалось зменшення висоти росткової зони до вихідної, і навіть звуження у порівнянні з неушкодженою на протилежному боці. У цих випадках відмічено відставання у рості кісток у довжину на боці ураження в межах 1–2 см.

Другий вид ураження знаходився у ділянках метафізу, поблизу росткової зони. Крім циркуляторних порушень мав місце вплив гнійної

інфекції та чинників, які її супроводжують, на епіметафізарний хрящ. Рентгенологічно фіксувалося вогнище деструкції в метафізі з порушенням цілісності субхондральної пластинки, розширенням зони росту. Після стихання запального процесу наставало звуження росткової зони або її закриття на 2–3-му році життя або в більш пізній термін.

Третій вид характеризувався вираженим деструктивним процесом у метафізі. Руйнувалась частково або повністю субхондральна пластинка метафізу, епіметафізарний хрящ, процес переходив на епіфіз. Рентгенологічно – вогнище деструкції в метафізі, ендхондрально, звуження зони росту, руйнування кінцевої пластинки епіфіза і нерізного її зміщення. Синостоз, частковий або повний дефект метафізу.

Таким чином, знання патофізіологічних змін при ГГО в метаепіфізарних зонах дає можливість прогнозувати ускладнення, попереджувати та корегувати їх, що може дозволити значно знизити показники інвалідизації при МЕО.

Проблема лікування хворих на МЕО, незважаючи на уявну простоту, з ростом дитини набуває все більше соціально-економічного значення. Створення нових комплексних високоефективних методів профілактики і лікування, удосконалення реабілітаційних заходів повинно базуватися на ліквідації інфекції у вогнищі запалення, усунення в ньому порушень мікроциркуляції, нормалізацію кровообігу в оточуючих тканинах, корекцію психологічного стану хворих у залежності від віку хворих. Різноманітність уражень, обсягу, структури, тривалості перебігу захворювання, імунологічний фон і вік хворих потребує індивідуального підходу при виборі підготовки хворого до оперативного втручання, методики втручання та післяопераційного ведення хворого. При утворенні порожнин у кістках, на думку К.С.Тернового, Л.В.Прокопової та інших авторів [70, 71], самостійно заповнюватися новоутвореною кістковою тканиною може така порожнина, розміри якої не перевищують 3–5 см у діаметрі, з урахуванням віку хворого і локалізації вогнища. В іншому

випадку можливі рецидиви, різноманітні види деформації, котрі можуть становити причину тяжкої інвалідизації. Тому кінцевим результатом лікування і наступної реабілітації повинні бути відновлення структури кістки і функції кінцівки, що є особливо важливим для зростаючого організму.

Гострий гематогенний остеомієліт, зокрема, його генералізовані форми, не зважаючи на вдосконалення з плином часу методів діагностики і лікування [30, 122], призводять до високої летальності.

Рекомендації Північноамериканської погоджувальної конференції з питань сепсису і його ускладнень у м. Чикаго в 1991 році значно розширили знання в цьому питанні і дали чітке трактування розвитку і перебігу септичного процесу. Згідно з цим, генералізовані форми гематогенного остеомієліту сьогодні необхідно розглядати з позицій сепсису, тяжкого сепсису з синдромом поліорганної недостатності та інфекційно-токсичного шоку [39, 95, 133].

Локальні або легкі форми гнійно-запальних захворювань можна розглядати як МБП – мікробіологічна подія, викликана стафілококами, стрептококами та іншими мікроорганізмами + МЗР – місцева запальна реакція. У випадках локалізованої інфекції поступове вивільнення екзо- і ендотоксинів призводить до активації макрофагів і інших захисних систем макроорганізму, викликаючи локальну контрольовану імунну відповідь, основою якого є захист від подальшого розповсюдження мікроорганізмів [152, 164]. Підвищення кількості медіаторів запалення визначає септичний статус хворого [66, 161, 179].

При септикопіємічній формі клінічні прояви токсикозу виражені, однак стабільні, без прогресування [62, 67, 137].

Токсична форма – це сепсис, який супроводжується поліорганною недостатністю, синдромом гострого ураження легенів (СГУЛ), септичним шоком, а враховуючи частіше всього кокову грампозитивну флору і можливістю летального кінця. Цим мікроорганізмам властиво уражувати

будь-які тканини організму завдяки факторам патогенності, серед яких основну роль відіграють фактори адгезії, різноманітні ферменти (гіалуронідаза, ДНК-аза, фібрінолізін, протеїназа, фосфотаза), а також комплекс секретованих екзо- і ендотоксинів, що ушкоджує мембрани клітин (α , β , γ та інші). Значно впливають на патологічний процес також ентеротоксини А, В, С1, С2, Д, Є [53, 64, 133]. Раніше такий перебіг захворювання називали блискавичним сепсисом.

Несвоєчасна діагностика та відсутність передопераційної підготовки і неадекватна антибіотикотерапія можуть бути причиною переходу локальної форми в септикопіємичну або токсичну, що обумовлює перш за все імунний статус дитини до початку захворювання [64, 110].

При призначенні антибіотикотерапії септичним хворим необхідно враховувати не лише спектр дії, але і здатність антибіотика збільшувати або зменшувати кількість ендотоксину внаслідок його бактерицидної дії. Коли звільняється велика кількість ендотоксину, створюється потенційна небезпека для пацієнта, тому питання вибору антибіотикотерапії часто є визначальним. Актуальним також лишається питання вибору антисептика для обробки вогнища інфекції [14, 27, 39].

Важливим є вивчення генералізованих форм ГГО з урахуванням мікробного пейзажу, їх оцінка з позицій сьогоденного трактування сепсису, визначення раціонального впливу на вогнище запалення як парентерально – антибіотиками, так і місцево – антисептиками; виявлення причин летальних результатів.

Основні напрямки лікування остеомієліту запропонував Т. П. Краснобаєв у 1925 р., на думку якого необхідно впливати на макроорганізм, мікроорганізм та осередок запалення. Імунотерапію доцільно проводити після визначення основних показників імунітету та патогенної флори [53]. У тому випадку, коли виявлено асоціацію мікроорганізмів, що часто спостерігається при тяжкій формі остеомієліту, необхідно призначити не один вид гіперімунної плазми чи γ -глобуліну, а

два та більше. Сучасними збудниками остеомієліту є граммпозитивна, грамнегативна флора та анаеробна інфекція. Тому слід призначати антибактеріальні препарати широкого спектра дії та їх комбінації: карбопенєми, цефалоспорини II, III та IV поколінь або так звані «захищені» антибактеріальні препарати [64].

Авторами [64] проведено аналіз історій хвороб дітей з генералізованими формами ГГО, що перебували на лікуванні в обласній дитячій клінічній лікарні (ОДКЛ) міста Дніпропетровськ із 2001 по 2012 роки. З токсичною формою перебували на лікуванні 15 дітей, із септикопемічною формою – 17 пацієнтів. Серед загальної кількості хворих ГГО (635 дітей), пацієнти з важкими формами ГГО склали 4,88%. Токсична форма переважає в старшій віковій групі (з 10 до 16 років – 11 дітей), а септикопемічна превалює в молодшій віковій групі (до 1 року – 10 дітей), із них до 1 місяця – 6 осіб. При обох формах остеомієліту переважно страждали хлопчики.

Септикопемічна форма, як правило, починалася з одного або декількох вогнищ, що локалізувалися в кісткових структурах і внутрішніх органах. Кількість метастатичних вогнищ може збільшуватися з прогресуванням захворювання. У більшості випадків при токсичній формі початок захворювання пов'язувався з незначними травмами, переохолодженнями, фізичними перевантаженнями, а також МБП і МЗР в ділянці кінцівок, після чого розвивався стан дискомфорту впродовж 3–5 днів, що проявлявся 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. Неєфективність терапії, що проводилася і різке погіршення стану дітей було причиною направлення дітей на лікування в ОДКЛ м. Дніпропетровська [64].

Тривалість захворювання до госпіталізації в ОДКЛ при токсичній формі ГГО частіше складала від 3 до 5 діб. У трьох хворих, які поступили пізніше 5 діб з токсичною формою ГГО, і у двох з септикопемічною, настав летальний кінець, незважаючи на лікування, що проводилося в умовах реанімації. Летальність серед хворих з тяжкими формами гематогенного остеомієліту склала при токсичній формі – 20% та 11,8% – при септикопемічній [64].

При мікробіологічних дослідженнях було виділено збудники, серед яких переважали *S. aureus*, *S. epidermidis*, меншою мірою *S. haemoliticus*. У незначному відсотку випадків разом зі стафілококовою інфекцією виділялися *Pseudomonas aeruginosa*, а також мікроорганізми роду *Streptococcus*. Гнійне запалення обтяжувалось також наявністю таких мікроорганізмів, як *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Candida* та інших. У чотирьох летальних випадках було виділено різноманітні види стафілококів, як коагулазопозитивних, так і коагулазонегативних [64].

Дані мікробіологічних досліджень інших авторів також свідчать про те, що у вогнищах запалення превалює стафілококова грампозитивна флора, у тяжких випадках виділяються різноманітні асоціації мікробної флори, нерідко, у поєднанні з грибковою [9, 15, 23, 50, 73, 93, 100, 109, 112, 113, 134, 138, 139, 141]. Враховуючи видові особливості флори можна прогнозувати перебіг запального процесу [19].

Авторами зазначено [64], що при токсичній формі ГГО у всіх хворих уражалася дихальна система, тобто розвивався СГУЛ різного ступеня тяжкості, відмічалось ураження серцево-судинної системи у вигляді токсичної кардіоміопатії, ендокардиту; ураження нервової системи у вигляді токсичної енцефалопатії, токсичний гепатит. У всіх випадках (15 хворих) токсична форма ГГО супроводжувалася явищами тяжкого септичного шоку, тобто у хворих, крім вищезазначеного, відмічено наявність артеріальної гіпотензії, ознаки генералізованої запальної реакції, такі як: зміни температури тіла (базальної) нижче 36 °С або вище 38 °С,

збільшення кількості серцевих скорочень за хвилину понад 90, збільшення кількості дихальних рухів за хвилину понад 20, лейкоцитоз периферичної крові: менше $4,0 \times 10^9/\text{л}$ або більше $12,0 \times 10^9/\text{л}$. Відсутність температурної реакції організму дитини при наявності вогнища запалення свідчить про недосконалість імунної відповіді організму. Тому приєднання до комплексної терапії імуностимулюючих та імуномодулюючих препаратів (імуноглобуліну, протистафілококового γ -глобуліну, протистафілококової плазми, метилурацилу, пентоксилу) вважається методом вибору [64].

При септикопиемічній формі ГГО, окрім ураження довгих трубчастих, плоских і коротких кісток, спостерігається ураження дихальної системи у 9 випадках (абсцедуюча пневмонія – 6, плеврит – 3), бактеріальний ендокардит у 2 випадках, флегмона передньої поверхні грудної клітки, патологічні вивихи та підвивихи кульшового суглоба у разі локалізації вогнища у проксимальному метаепіфізі стегнової кістки. Слід зазначити, що вогнища інфекції, внаслідок вікових особливостей, при септикопиемічній формі були майже у всіх випадках у метаепіфізах [64].

Зміни показників лабораторних та біохімічних показників у нормі та під час переносимого хворими ГГО на теперішній час лишаються характерними для всіх форм захворювання і схожі на прояви інших гнійно-запальних захворювань [1, 19, 21, 36, 38, 91, 126].

Авторами відмічено, що емпірична антибіотикотерапія розпочата з цефалоспоринів 2-го та 3-го покоління, антибіотиків пеніцилінового ряду, аміноглікозидів була неефективною внаслідок резистентності мікроорганізмів до антибіотиків цих груп [64]. Комбінована терапія карбопенемами, фторхінолонами, «Едицином» та «Метрогілом» у залежності від чутливості мікроорганізмів, яка була розпочата в перші дні лікування, в більшості випадків дозволила купувати подальший розвиток септичного процесу. Слід зазначити, що препаратом для базової терапії емпірично призначали «Сулбактомакс» (цефтриаксон+сульбактам), але внаслідок того, що більшість тяжких форм викликана комбінаціями

мікроорганізмів доводилося використовувати комбінації препаратів залежно від флори у вогнищах. Крім того, регулярно поставало питання про ефективну санацію вогнищ запалення антисептиками місцево, внаслідок дії цих препаратів не лише на мікроорганізми, але й на тканини опорно-рухового апарату зростаючого організму [64].

Таким чином, було зазначено, що у дітей, які захворіли на ГГО, запальні зміни були переважно викликані стафілококовою флорою. У найтяжчих випадках із вогнищ запалення виділялися асоціації патогенних мікроорганізмів, що значною мірою ставало чинником обтяжування перебігу патологічного процесу. У зв'язку з полірезистентністю чутливості виділених штамів необхідно проводити і вивчати антибіотикограми у кожному конкретному випадку та розробити єдиний алгоритм емпіричної антибактеріальної терапії у кожному регіоні в залежності від мікробного пейзажу вогнищ запалення. Крім антибіотикотерапії необхідною є корекція дисбіозу, який може бути як фоновим станом, так і з'являтися та прогресувати на фоні лікування [50, 73].

Важливу роль у лікуванні гнійно-запальних захворювань і ГГО, зокрема, відіграють фізіотерапевтичні методики [12, 31], меншою мірою використовується лазаротерапія [17, 41]. Також у літературі зустрічаються відомості про застосування артроскопії [106, 109], гіпербаричної оксигенації [24, 69], екстракорпоральної детоксикації при тяжких формах ГГО [25], застосування ліпосомальних препаратів, впливу на вогнища запалення малих доз радіації [68], але в наш час наведені методики широкого застосування не мають.

З метою розробки ефективних методів реабілітації, зокрема медичної реабілітації осіб з МЕО, хронічним остеомієлітом та його наслідками, на базі ОДКЛ м. Дніпропетровська колективом кафедри дитячої хірургії ДЗ «ДМА МОЗ України» під керівництвом професора Дігтяра В.А. [58] була проведена систематизація цих хворих на наступні клінічні групи:

1. Хворі з порушеннями опорно-рухового апарату (ОРА) після перенесеного ГГО без переходу в хронічний – 78%;
2. Хворі з порушеннями ОРА після перенесеного хронічного гематогенного остеомієліту (ХГО), без клінічних ознак ХГО в теперішній час – 15,9%;
3. Хворі, з порушеннями ОРА внаслідок ХГО, у котрих в теперішній час є гнійні нориці в межах уражених сегментів кінцівок – 25,2%;
4. Хворі з ХГО і норицями, які клінічно тривалий час не загоюються і трофічними розладами в межах уражених кінцівок без особливого порушення форми кінцівок – 27,2%;
5. Хворі, що захворіли в дитинстві і ті, що хворіють протягом багатьох років рецидивуючим ХГО без особливого порушення форми кінцівок – 24,5%.

Але така систематизація не охоплює хворих на МЕО, у котрих патологічний процес внаслідок вікових особливостей кровопостачання довгих трубчастих кісток не переходить в хронічну стадію.

За матеріалами ОДКЛ м. Дніпропетровська, при ретроспективному аналізі безпосередніх і віддалених результатів лікування гематогенного остеомієліту (ГО) виявлено, що порушення ОРА спостерігалися у 405 (26,1%) із 1549 дітей. У 158 (39%) дітей з ГГО та ХГО ці порушення в процесі росту та успішного лікування були ліквідовані, а у 247 (61%) хворих на МЕО вони виявилися стійкими, причому у 160 (64,8%) з них вони прогресували в процесі росту внаслідок порушення зон росту довгих трубчастих кісток [58].

Реабілітація осіб, що перенесли ГГО в ранньому дитячому віці з ураженням росткових зон кісток, надзвичайно складна та тривала, повинна проводитися поетапно з урахуванням віку дитини.

Також авторами аналізувався вплив остеомієлітичного процесу на ріст кісток у дітей [58]. Виявлено у 61 (23,1%) дитини порушення росту в довжину різних сегментів кінцівок. Вкорочення кінцівки від 1 до 9 см було

у 33 (12,5%) дітей, а у 25 пацієнтів цієї групи, що перенесли МЕО у віці до одного року, була уражена епіфізарна зона. У інших 8 дітей спостерігалось ураження метадіафізарної зони кістки (4) та тотальне ураження кістки (4). Подовження кінцівки від 1 до 4 см спостерігали у 28 хворих. Тільки у 8 з них був МЕО, у 20 дітей в патологічному процесі були задіяні метадіафізарні зони кісток. Зазначено, що остеомієлітичний процес, який локалізувався в метаепіфізарних зонах довгих трубчастих кісток, та відбувався в зростаючому організмі, впливає на подальший ріст кінцівок. Як правило, виражене ураження епіфізарного хряща призводить до вкорочення кінцівки, а локалізація процесу в метадіафізарній зоні – іноді спричиняє її подовження.

Нерівність довжини нижніх кінцівок у зростаючому організмі при відсутності корекції спричиняє порушення постави, розвиток сколіозу, перекос тазових кісток, зміни розташування внутрішніх органів, що в підсумку робить людину глибоким інвалідом. Якщо подовження або вкорочення кінцівки у дорослих у наш час не є значною проблемою завдяки компресійно-дистракційним апаратам, то у дітей до 5–7 літнього віку корекція довжини нижніх кінцівок здійснюється головним чином завдяки ортопедичному взуттю та різноманітним засобам. Спроби застосування кістково-пластичних операцій, а також компресійно-дистракційного апарату в цій віковій групі виявлялися неефективними у зв'язку з тим, що пацієнт продовжував рости і виникали нові нерівності довжин кінцівок внаслідок ураження росткових зон. У той же час спроби впливати на ріст кінцівки шляхом впливу на росткові зони в зростаючому організмі є найбільш перспективними. Засновуючись на значній кількості спостережень з вивченням безпосередніх і віддалених результатів стимуляції росткових зон довгих трубчастих кісток у дітей за допомогою різноманітних фізичних, біологічних і хімічних речовин, робляться висновки про доцільність такого керування ростом кінцівки у дітей. Однак

до теперішнього часу не визначений найбільш раціональний стимулятор, його доза, частота та місце введення [58, 78].

Одним із найбільш частих наслідків гематогенного остеомієліту є порушення росту кінцівки, причому, чим раніше перенесене захворювання, тим сильніше виражена патологія. Порушення росту сегментів кінцівки залежить від віку дитини, локалізації та вираженості деструктивного вогнища [28, 29]. Як вкорочення, так і подовження окремих сегментів кістки або всієї кінцівки в цілому вимагають корекції, особливо в дитячому віці, оскільки це призводить надалі до розвитку стійких деформацій таза, грудної клітки, хребта. Це причина порушень функцій внутрішніх органів, що може призвести до глибокої інвалідності.

Застосування кістково-пластичних операцій або використання дистракційно-компресійних апаратів дозволяє здійснити подовження вкорочення кінцівок до 10 – 15 см [58]. Однак грубі втручання на росткових зонах у дітей молодшої та середньої вікових груп призводять до тимчасового позитивного ефекту по ліквідації нерівності довжин кінцівок. У зростаючому організмі, дуже часто, ці операції спричиняють закриття росткових зон кістки, і в подальшому такі хворі приречені на цілий ряд відновних операцій. Очевидною є перевага впливу стимулюючих речовин на ріст кінцівок. Консервативний метод стимуляції росту кістки в довжину при закритті росткових зон простий, можливий до виконання в будь-яких умовах, не залежить від віку дитини та локалізації процесу, проте до теперішнього часу немає чітких рекомендацій щодо вибору стимулятора та місця його підведення, дози та кратності введення.

Питанню про можливість посилення росту кінцівки в довжину присвячені деякі експериментальні та клінічні роботи. Штучне подовження кінцівок у тварин отримано при введенні клинів слонової кістки поблизу від росткових епіфізарних ліній стегнової і великогомілкової кісток, при стимуляції діафізу, метафізу й епіфізу. Як подразники використовувалися різні матеріали хімічного та біологічного

походження [78]. У клініці застосовувалися ауто- і алотрансплантати, що вводилися поблизу росткових зон, при цьому отримували подовження від 0,5 до 4,0 см. Особливе місце в останні роки, як стимулятора остеогенезу надають ембріональній тканині. Встановлено, що одним із регулюючих факторів, які впливають на активність остеогенних клітин, є екзогенна РНК, виділена з кісткової тканини. У наш час, коли досить добре досліджені всі етапи біосинтезу білків у клітинах і вивчено значення в цих процесах нуклеїнових кислот, використання білковосинтезуючих структур у процесах регуляції росту та регенерації органів стає реальністю [78].

Досліди, проведені в цьому напрямі, показують, що препарати нуклеїнових кислот викликають у курячих ембріонів підвищення ваги і росту печінки. Особливо активно на процеси морфогенезу впливають аналогічні інформаційні РНК. Таким чином, органоспецифічний вплив екзогенних нуклеїнових кислот на біосинтетичну активність клітин, різних органів і тканин – реально існуючий факт. У дослідженнях було показано, що РНК, отримана з кісткової тканини, органоспецифічно стимулює біосинтез білків в остеогенних клітинах за рахунок індукування синтезу власних РНК-клітин. Вплив РНК і ДНК на ріст кінцівки зростаючого організму вивчено недостатньо [64].

Доцент Носарь А.Є. (1985) провів дослідження з метою вивчення впливу витяжки з росткових зон довгих трубчастих кісток ембріонів при введенні її в зони росту кістки одновидових тварин. Місце введення «стимулятора» – дистальний метаепіфіз стегнової кістки був обраний враховуючи, що саме він є найбільш активним сегментом стегнової кістки в процесі росту [64]. Співвідношення активності епіфізарних пластинок у віковому аспекті поступово змінюється. У новонароджених дистальна пластинка стегна є більш активною і дає приблизно 60% приросту кістки в довжину. Пізніше роль дистальної пластинки в зростанні діафізу ще підвищується, поряд з тим, як активність проксимальної пластинки

знижується. Загальна частка дистальної пластинки в утворенні діафізу складає 74,6% [64].

Враховуючи активність дистального метаепіфізу стегнової кістки в рості кінцівки в довжину, а також доведений дослідженнями ряду авторів факт, що РНК є могутнім активатором зростання, було встановлено стимулюючі властивості органоспецифічних ембріональних тканин у росткових зонах одновидових тварин у період їх зростання [19].

Аналогічно проведені дослідження із застосуванням хімічних речовин піримідинового ряду (метилурацил, пентоксил), які стимулюють репаративні процеси і, зокрема, прискорюють кісткову регенерацію. Авторами Антошкіною Е.П., Величко С.Д., Бондарюк Л.Н. проведено дослід на 69 клінічно здорових щурах у віці від 3 до 5 тижнів, обох статей, вагою від 40 до 60 г. Вводили 0,1 мл 0,9%-вого розчину метилурацилу (32 тварини) і 0,75%-вого пентоксилу (37 тварин). У кожній групі тварин вводилися препарати одно-, дво-, три- і чотириразово з інтервалами 7 діб. Найбільший ефект при введенні метилурацилу і пентоксилу відзначали при триразовому введенні [78].

Гістологічні дослідження показують стимулюючу дію як пентоксилу, так і метилурацилу на метаепіфізарну зону, яка реагує розширенням і зміною співвідношення дисковидного і пухирчастого шарів. При цьому введення пентоксилу викликає стимуляцію проліферативних процесів МЕР і кісткоутворення. Введення метилурацилу активізує процеси трансформації клітин хряща, прискорює процеси енхондрального окостеніння. Крім того, відзначається загально стимулююча дія на кісткоутворення і в контрольній контрлатеральній кінцівці.

Враховуючи, що в зростаючому організмі навіть незначна різниця в довжині нижніх кінцівок тягне за собою розвиток вторинних деформацій, з метою усунення нерівності в довжині нижніх кінцівок доцент А.Є. Носар використовував метилурацил, як стимулятор росту трубчастих кісток в

довжину і провів стимуляцію росту вкорочених трубчастих кісток 68 хворим у віці від 1 до 6 років. У 48 з них було вкорочення стегна на 1- 3 см, у 9 – вкорочення кісток гомілки на 1- 2 см, у 9 – подовження стегнової кістки на 1- 2 см, у 2 – подовження кісток гомілки на 1 см [78].

Проведені лабораторні дослідження з використанням «витяжки – стимулятора» з росткових зон ембріонів одновидових тварин щурів і собак, а так само препаратів піримідинового ряду – метилурацилу, пентоксилу довели перевагу і простоту останніх, а проведені клінічні випробування і дані віддалених результатів дослідження групи хворих з 28 дітей довели доцільність ліквідації нерівності довжин кінцівок від 1 до 5 см у дітей молодших вікових груп, де інші методи реабілітації малоприйнятні або неприйнятні [78].

Таким чином, авторами був рекомендований метод стимуляції при нерівності довжин кінцівок у дітей до 3–5 річного віку за допомогою триразової стимуляції проліферативних процесів метаепіфізарних пластинок і кісткоутворення [78].

При клінічному спостереженні було відзначено, що введення метилурацилу і пентоксилу у метаепіфізарні пластинки (МЕП) суттєво не відбивається на функції кінцівки, проте, загальний розвиток тварин значно кращий при введенні метилурацилу, який, напевно, є загальним стимулятором росту і розвитку.

Антропометричні дослідження, що проводилися авторами, показали, що обидві речовини є стимуляторами, при введенні в МЕП зростання кістки прискорюється і настає її подовження, яке в різні терміни різне, що залежить від терміну спостереження і кратності введення речовини. При порівнянні дії цих двох препаратів автори визначали, що метилурацил володіє більш загальною дією і викликає більш інтенсивний ріст, однак цей ефект швидко зникає, у той час, як пентоксил впливає на МЕП більш м'яко і триваліше.

Судячи з даних експериментів, використання витяжки з росткових зон кісток ембріонів одновидових тварин є ефективним методом біостимуляції [78], проте, враховуючи складність отримання, відносну стерильність препарату і відсутність значної переваги перед препаратами піримідинового ряду, на практиці для ліквідації нерівності довжин кінцівок здебільшого використовується метилурацил.

Таким чином, вивчення ефективності лікування ГГО показує його багатогранність, яка зумовлена як фізіологічними особливостями зростаючого організму, відмінностями руйнації кісткової тканини у дітей різних вікових груп, особливостями ортопедичних ускладнень та наслідків, зокрема, вкороченням або подовженням кінцівок при МЕО, осьових деформацій, деформації кісток поясу нижніх кінцівок, позвоночного стовбура, тощо.

У генезі остеомієліту головним є уявлення про структуру вогнища ураженої кістки та його морфогенез, відношення мікро-макроорганізм у кістці [29, 72, 141, 142]. Для вогнища характерним є високоактивне запалення за типом серозно-гнійного, гнійно-деструктивного в формі флегмони кісткового мозку, гнійно-деструктивного в формі абсцесу. При цьому спостерігаються некротичні зміни кісткової тканини: остеонекрози, остеонекрози з нагноєнням, рідше – неповні секвестри. Структура хронічного остеомієлітичного вогнища відрізняється від гострого наявністю капсули, яка має складну будову і відмежовує ексудат і некротичні маси від незміненої кістки та кісткового мозку, причому цей процес не спостерігається при МЕО [2, 3].

Оцінка видужання хворого на ГГО в гострому періоді є відносною. Основними критеріями є купірування запального процесу, відновлення форми та функції ураженої кінцівки [33, 39, 43, 60, 129, 131]. Цих критеріїв досить для дорослої людини, але в зростаючому організмі обов'язковим є відновлення кісткової структури, особливо при ураженні довгих трубчастих кісток. Наявність вогнища остеосклерозу або остеолізу, зміна

направлення кісткових балок та інше може бути причиною деформації по вісі або порушення росту кінцівки в довжину в будь-якому активному віковому періоді. Виходячи з цього, за основу видужання дитини головним критерієм слід вважати відновлення структури ураженої кістки [22, 70, 80, 82, 89, 97, 123].

Вивчення архітекtonіки довгих трубчастих кісток, де частіше ніж в інших розвиваються остеомієлітичні процеси, дозволить використовувати структурні особливості кісток зростаючого організму для створення високих концентрацій антибіотиків та інших хіміотерапевтичних препаратів (ферментів, антисептиків та інших) у вогнищі деструкції та навколо нього, розробити та застосувати нові оперативні втручання та хірургічні маніпуляції при гострому та хронічному остеомієліті. Це у підсумку дозволить мінімально травмувати кістково-м'язові та суглобні структури, правильно стимулювати репаративні процеси, відновити архітекtonіку ураженої кістки.

Наслідки остеомієліту дуже важко прогнозувати. Форма захворювання, локалізація і розповсюдженість процесу, час надходження хворого до стаціонару та адекватність лікування, клінічні та рентгенологічні дані дозволяють орієнтувати батьків пацієнта та дітей старшого віку на можливість розвитку змін ОРА, що пов'язані з перенесеним ГГО. Після МЕО здебільшого спостерігаються деформації суглобових кінців кісток, патологічні вивихи та підвивихи, порушення росту кісток у довжину і пов'язане з цим вкорочення або подовження їх, деформація суглобів [38, 72].

Дослідження віддалених результатів лікування дозволяє найбільш ефективно вивчити не лише своєчасність діагностики і ефективності лікування хворих на ГГО [72, 87, 130], але й виявити маловивчений аспект – медичну реабілітацію протягом усього періоду фізичного росту пацієнта та в подальшому, в тому числі враховуючи і психосоціальні аспекти. У віці 20–30 років стає зрозуміло, де, коли і як надавалася медична допомога, як

людина увійшла в самостійне життя, адаптувалася, чи відбулася вона в фізичному та соціальному плані.

Вивчення соціальної і психологічної адаптації, професійної орієнтації хворих, що перенесли МЕО та мають незадовільні його наслідки, показало, що порушення функції ОРА і хронічний перебіг захворювання протягом багатьох років, починаючи з дитинства, його негативні наслідки обмежують можливості дітей і підлітків у соціальному становленні, негативно впливають на формування рис характеру, розвиток особистості. Обмежені можливості в отриманні освіти в дитинстві відбиваються на гармонічному розвитку особистості, її культурному розвитку, професійній орієнтації підлітків, молодих людей, а в подальшому у створенні сім'ї та працевлаштуванні – формуванні життєвого шляху. Ці люди мають дуже серйозні складнощі, що пов'язані з адаптацією їх у суспільстві, котрі проявляються у спілкуванні з однолітками, оволодінні шкільною програмою навчання, культурному та трудовому вихованні. Нерідко у цих людей виникають явища пригніченості або надмірного роздратування, зневіри у своїх силах, безвиході, депресії. Усі вони гостро відчувають і кожний тяжко зі свого боку переносять свій фізичний дефект [58].

Отже, люди, котрі страждали або продовжують страждати внаслідок остеомієліту та його наслідків, у віці 20–30 років і старше – є головним джерелом інформації про причини незадовільного лікування ГГО, ХГО, його атипових форм, можливості медичної реабілітації, реальної медичної допомоги в поліклініках, стаціонарах, санаторіях, адаптації людини з даними вадами в суспільстві, їх економічному та соціальному стані [58, 85].

Існує велика кількість антисептиків, що включають неорганічні активні інгредієнти, та можуть бути використаними в терапії метаепіфізарного остеомієліту.

Є відомості щодо використання фармакологічних властивостей метилурацилу, пентоксилу, декспантенолу, прополісу, актовегіну, солкосерилу для санації вогнищ первинної гнійної інфекції [59]. Узагальнення особливостей схем застосування, механізмів дії вказаних препаратів і вмісту інгредієнтів свідчить про те, що загоєння ран після системного або місцевого впливу цими препаратами у більшості випадків настає на пізніх етапах, починаючи з II стадії загоювання ран, а саме з моменту утворення грануляційної тканини. Низька розчинність є головною причиною недостатньої ефективності наведених засобів, внаслідок чого для прискорення репарації є потреба в підсиленні регенераторних реакцій, трофіки тканин, антимікробної активності цих препаратів тощо, за допомогою призначення додаткових препаратів системного впливу, що здорожує лікування. Натомість, вплив солкосерилу, актовегіну, куріозину, прополісу, які мають тваринне походження, призводить до появи алергічних реакцій, внаслідок їх високої антигенної активності.

Таким чином, незважаючи на те, що у питаннях діагностики, лікування та реабілітації МЕО досягнуто певних результатів, розробка нових критеріїв у діагностиці, які дозволять встановити діагноз та розпочати лікування якомога раніше, методів лікування, котрі дозволять за мінімальної інвазії в опорно-руховий апарат санувати вогнище запалення, запобігти руйнуванню та відновити структуру кістки, знизивши відсоток ускладнень і наслідків, що призводять до збільшення питомої ваги інвалідизації та летальності, а також визначення основних етапів реабілітації цього контингенту хворих не втрачає своєї актуальності. Враховуючи ці чинники, актуальним є вдосконалення та розробка нових методик діагностики, лікування та санації вогнищ запалення при МЕО, котрі дозволять відразу купувати запальний процес, що має значно поліпшити результати проведеної в подальшому реабілітації. Беззаперечним є те, що застосування антисептиків для місцевої санації вогнищ запалення при МЕО під час пункції суглоба не має негативно

впливати на зону росту трубчастих кісток і факт цього повинен бути доведений експериментально.

Головним напрямком профілактики інвалідизації серед дітей, хворих на метаепіфізарний остеомієліт, слід вважати абілітаційні заходи у вигляді своєчасного втручання в перебіг запального процесу на ранніх стадіях захворювання. Розробка заходів, котрі мають поліпшити якість життя хворих, у яких вже наступила інвалідність, пов'язана з перенесеним МЕО, а саме: корекція ортопедичних наслідків хвороби, що проявляються у вигляді дефектів ОРА, та психологічного стану пацієнтів, дуже важлива для повноцінної інтеграції цих індивідумів у суспільство та досягнення ними комфортного становища.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал дослідження

Робота виконана на основі експериментально-клінічних досліджень.

На клінічному етапі дослідження було проведено аналіз медичних карт стаціонарного хворого (МКСХ) 99 дітей, хворих на МЕО, віком від 0 до трьох років (медіана віку – 4,5 міс.), з них 48 (48,5%) хлопчиків і 51 (51,5%) дівчинка. Лікування проходило на базі КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради». Дозвіл батьків на проведення лікування та включення у науково-дослідну роботу без персоналізації з правом публікування у відкритих наукових виданнях отримано.

З метою оцінки ефективності розробленого методу лікування усіх хворих було розділено на дві групи: лікування в першій групі виконувалося за протоколом МОЗ України у відповідності з наказом Міністерства охорони здоров'я від 30.03.2004 року № 88-Адм (67 дітей), лікування в другій групі проводилося за розробленою власною методикою (32 дитини).

Слід зазначити, що діти з другої групи надійшли до стаціонару в ранні строки захворювання з першої по третю добу. Діти з першої групи надходили в клініку в строки захворювання від 4-х діб до 14-ти діб. Період клінічних спостережень в першій групі становив 8 років, у другій – з 5 років.

Розподіл хворих по групах за віком та статтю наведений у таблицях 2.1 і 2.2, з яких видно, що виділені групи хворих на МЕО були співставні за статтю і віком дітей ($p > 0,05$).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих по групах за віком (абс., %)

Групи	Вік				
	до 1 місяця	від 1 до 3 місяців	від 3 до 6 місяців	від 6 до 12 місяців	від 1 до 3 років
I група (n=67)	17 (25,4%)	15 (22,4%)	7 (10,4%)	5 (7,5%)	23 (34,3%)
II група (n=32)	5 (15,6%)	7 (21,9%)	7 (21,9%)	6 (18,7%)	7 (21,9%)
Разом (n=99)	22 (22,2%)	22 (22,2%)	14 (14,2%)	11 (11,1%)	30 (30,3%)

Примітка. Різниця між розподілами дітей по групах недостовірна з $p=0,164$, $\chi^2=6,52$.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих по групах за статтю (абс., %)

Групи	Хлопчики	Дівчата
I група (n=67)	32 (47,8%)	35 (52,2%)
II група (n=32)	16 (50,0%)	16 (50,0%)
Разом (n=99)	48 (48,5%)	51 (51,5%)

Примітка. Різниця між розподілами дітей по групах недостовірна з $p=0,835$, $\chi^2=0,043$.

Серед пролікованих за протоколом МОЗ України хворих, ураження великогомілкової кістки відмічено у 21 (31,3%), за розробленою методикою – 9 (28,1%) дітей ($p > 0,05$); ураження стегнової кістки у 34 (50,8%) дітей першої групи, а в другій групі – у 23 (71,9%) дітей ($p < 0,05$). Локалізація ураження в інших довгих трубчастих кістках мала місце у 12 (17,9%) дітей з першої групи ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у всіх пролікованих хворих мала місце локальна форма МЕО.

З метою визначення обсягу методів реабілітації і впливу наслідків захворювання на соціально-психологічний стан людини у дорослому віці було проведено анкетування 53 пацієнтів, котрі перебували на лікуванні

близько 20 років тому з вираженими ускладненнями та наслідками метаепіфізарного остеомієліту. Серед опитаних респондентів було 20 (37,7%) жінок та 33 (62,3%) чоловіки віком від 16 до 21 року.

Експериментальні дослідження впливу на тканини суглоба зростаючого організму октенідину дигідрохлориду проводились на 40 статевонезрілих 2-місячних білих лабораторних щурах (жива маса 105 ± 20 г), популяції експериментально-біологічної клініки ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України», яких було розподілено по групах (таблиця 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл тварин за експериментальними групами

Серії експериментів	Число спостережень (n)			
	загальне	через 6 годин	через 12 годин	через 24 години
Контроль (інтактні тварини)	5	5	–	–
1-ша серія (промивання колінного суглоба водою для ін'єкцій)	10	5	5	–
2-га серія – одноразове промивання колінного суглоба розчином октенідину дигідрохлориду у розведенні 1:4 (1 частина препарату, 4 частини води для ін'єкцій).	10	5	5	–
3-тя серія – одноразове промивання колінного суглоба розчином октенідину дигідрохлориду в розведенні 1:3 (1 частина препарату, 3 частини води для ін'єкцій)	15	5	5	5
Разом	40	20	15	5

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Методики клінічного обстеження та лікування хворих. У клінічній частині даної роботи використані наступні методи: клінічне обстеження (загальні аналізи крові та сечі), антропометричний метод, мікробіологічний, цитоскопічний, ультразвукове та рентгенологічне дослідження, статистичний.

У клініці призначали обстеження згідно з протоколом діагностики та лікування гострого гематогенного остеомієліту у відповідності з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 30.03.2004 року № 88-Адм «Про затвердження Протоколів лікування дітей зі спеціальності «Дитяча хірургія» зі змінами згідно з наказом МОЗ України №150 від 18.02.2010 «Про внесення змін до наказу МОЗ від 30.03.04 № 88-Адм»: загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові та, при наявності факту травми, рентгенологічне дослідження ураженого сегмента кінцівки.

Усім хворим, хто вперше надійшов до стаціонару з метаепіфізарним остеомієлітом з давністю захворювання до 3 діб, пункції суглобів із діагностичною метою не проводились.

Для раннього виявлення патологічних змін з боку уражених епіфізів використовували ультразвукове дослідження за допомогою апарату «TOSHIBA Hario». Зважаючи на відсутність кісткової тканини в епіфізах, ступінь їх ураження за допомогою рентгенологічного дослідження у новонароджених визначити важко, але його необхідно виконувати. Воно дає змогу встановити заключний діагноз, виявити ускладнення та оцінити динаміку розвитку захворювання.

Сутність запропонованого способу полягає в тому, що ультразвукове дослідження суглобів, м'яких та кісткових тканин проводять лінійними датчиками 3,5–7,5 МГц дітям, які надходять у лікувальні установи на 1-шу – 3-тю добу від початку захворювання. При необхідності, для диференціальної діагностики з травматичними ушкодженнями виконують

рентгенологічне дослідження. Випіт у суглобі визначали з перших діб у всіх дітей з означеною патологією. Потовщення капсули суглоба проявляється на 3-тю – 5-ту добу від початку захворювання, періостальна реакція, зміни в структурі епіфізу та метафізу з'являються на 4-ту – 6-ту добу. Ультразвукове дослідження проводять з інтервалом у 2–3 доби в залежності від клінічної картини перебігу захворювання. Для рентгенологічного підтвердження діагнозу виконували рентгенограму ураженого сегмента кінцівки на 10-ту – 14-ту добу від початку захворювання.

При наявності ознак катарального артрити: розширення капсули суглобів, суглобових щілей, набряк та розрихлення м'яких тканин у межах суглоба – призначали консервативне лікування: сульбактомакс (емпірично), пробіотики (лінекс, біфіформ, лактовіт та інші), кларітин, іммобілізацію ураженого сегмента кінцівки в гіпсовій лонгеті, фізіотерапевтичні процедури (УФО, УВЧ), місцево на уражений суглоб – пов'язка з дімексидом, при наявності воріт інфекції (пупкова ранка, попрілості, садна тощо) – обробка їх розчином «Октенісепту», що дозволяє добитися стабілізації процесу, регресу запальних змін у суглобі, попередити деструкцію кісткової тканини, та досягти відродження структури кісткової тканини.

Лікування хворих I групи (контрольної) проводилося за класичною методикою, що включала вплив на мікроорганізм при локальних формах ГГО антибіотиків. Препаратами вибору, згідно з протоколом лікування, були цефалоспорини II та III генерацій, на осередок запалення впливали завдяки використанню «Діоксидину». Лікування хворих II групи (порівняльної) виконувалося за власною методикою, що включала на початку лікування використання «захищеного» цефалоспорину III генерації – «Сульбактомаксу» (цефтріаксону + сульбактаму), впливали на осередок запалення, використовуючи «Октенісепт» (основна діюча речовина – октенідину дигідрохлорид). Супровідна терапія суттєво не

відрізнялась від протоколу. Використовували у вікових дозировках знеболюючі та жарознижуючі препарати за показаннями, пробіотики (лінекс, біфіформ, лактовіт та інші), антигістамінні препарати (зодак, кларитін та інші), іммобілізацію ураженого сегмента кінцівки, фізіотерапевтичні процедури (УФО, УВЧ, електрофорез), місцево на уражений суглоб – пов'язки з дімексидом.

2.2.2 Мікробіологічне дослідження. Робота виконувалася в лабораторії кафедри мікробіології ДЗ «ДМА МОЗ України», куди доправлявся матеріал, взятий із вогнищ запалення (гнійний артрит, попрілості, омфаліт та інші).

Мікробіологічне дослідження проводилося наступним чином: відділене з рани, або суглобової порожнини поміщали в стерильну пробірку. Потім проводили серійне розведення за стандартною методикою. У залежності від локалізації патологічного процесу, часу перебігу захворювання і характеру відділеного здійснювали посів досліджуваного матеріалу у відповідному розведенні на живильні середовища. На відповідні поживні середовища в різних розведеннях додавали по 0,1 мл досліджуваного матеріалу і за допомогою стерильного шпателя здійснювали посів газоном. Посіви інкубували в термостаті при температурі 37,0 °С. Після інкубації протягом доби підраховували колонії, що вирости, характеризували ферментативні і токсичні властивості у відповідних розведеннях. Посіви проводилися триразово в кожному розведенні, після чого визначалися середні величини.

Методика визначення чутливості збудників до досліджуваних препаратів. Стандартний інокулум (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-Хинтона в об'ємі 1–2 см³, рівномірно розподіляли по поверхні похитуванням, надлишок інокулуму видаляли піпеткою. Підсушували при кімнатній температурі

протягом 10–15 хвилин. З дотриманням стерильності робилися лунки в агарі діаметром 5 мм, в які закапувалися досліджувані препарати по 0,1 мл, причому «Октенісепт» у розведенні 1:4, бетадин і діоксидин – нерозведені. Чашки Петрі поміщали в термостат на 24 години при температурі 37,0 °С. Результати оцінювали за діаметром зони затримки росту колоній мікробів довкола лунки (мм). Було проведено 60 досліджень (по 12 для кожного штаму виділених збудників).

2.2.3 Експериментальне дослідження. Для визначення безпечної для організму концентрації антисептика, яка не спричиняє реактивних запальних змін тканин суглоба, що дозволить застосувати його при гнійно-запальних захворюваннях опорно-рухового апарату і, зокрема, при метаепіфізарному остеомієліті, було проведено експериментальне визначення концентрації препарату «Октенісепт» на основі октенідину дигідрохлориду, яка не викликає змін здорових тканин суглоба у зростаючому організмі.

Експерименти на тваринах проводили у відповідності з вимогами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших цілях», а також Закону України [34]. Експеримент схвалений і дозволений комісією з біоетики ДЗ «ДМА МОЗУ» (протокол № 2 від 6 лютого 2007 р.).

Було проведено 3 серії експериментів (по 5 тварин на термін спостереження):

1-ша серія – (контроль) одноразове промивання колінного суглоба водою для ін'єкцій;

2-га серія – (дослід) одноразове промивання колінного суглоба розчином «Октенісепт» у розведенні 1:4 (1 частина препарату, 4 частини води для ін'єкцій);

3-тя серія – (дослід) одноразове промивання колінного суглоба розчином «Октенісепт» в розведенні 1:3 (1 частина препарату, 3 частини води для ін'єкцій).

Розчин вводили в суглоб (під надколінник) криси шприцом у кількості 0,5 мл, зробивши укол із зовнішньої сторони суглоба, а з внутрішньої сторони в суглоб була введена трубка (зрізана частина ін'єкційної голки, аналогічного діаметра, довжиною – 5 мм) для виведення розчину з суглоба. Таким чином моделювалося промивання суглоба при пункції з двох точок та забезпечувалося виведення препарату з порожнини колінного суглоба щурів згідно з інструкцією, оскільки препарат не всмоктується через слизові оболонки та шкірні покриви.

Як додатковий контроль використовували суглоби п'яти інтактних щурів, аналогічного віку та ваги.

Евтаназію тварин здійснювали шляхом передозування (інгаляційно) діетилового ефіру через 6 і 12 годин після промивання суглоба «Октенісептом».

У 3-й серії експериментів колінний суглоб щурів було додатково досліджено через 24 години.

Тварини після промивання суглоба перебували під постійним спостереженням. Для оцінки морфологічних змін тканин суглобів використовувалися гістологічний, морфометричний та статистичний методи. Гістологічні методи застосовувалися для якісної оцінки стану суглобового хряща суглобових поверхонь виростків стегнової та великогомілкової кісток, менісків і надколінка, а також стану капсули суглоба. Морфометричний метод був застосований для оцінки щільності клітин по території суглобового хряща, а також товщини синовіального шару капсули суглоба.

Для гістологічних досліджень виділяли колінні суглоби дослідних і контрольних щурів і вели їх обробку за стандартними гістологічними методами, керуючись рекомендаціями Д.С.Саркісова і Ю.Л.Перова (1996)

[84], В.В.Некачалова (2000) [61]: фіксація в 10%-му розчині нейтрального формаліну, декальцинація в 5%-му розчині азотної кислоти, зневоднення у розчинах етилового спирту зростаючої концентрації (від 60° до 96°), а також у розчині суміші етилового спирту з діетиловим ефіром (1:1), ущільнення в густому целоїні з парами хлороформу і заключення у целоїдин.

Зрізи (6-10 мкм) виготовляли на санному мікротомі «Reichert», фарбували гематоксиліном Вейгерта і еозином, а також пікрофуксином за Ван-Гізеном для диференційованого виявлення колагенових волокон [75]. Для характеристики стану глікозаміногліканів (ГАГ) за метахромазією використовували забарвлення толуїдиновим синім при рН 2,5. Показники рефракції ГАГ і колагену (після фарбування пікросіріусом червоним) визначали в поляризованому світлі – мікроскоп «Polmu-A» [7, 84].

Пофарбовані зрізи аналізували в мікроскопах «MICROSS», «Axiostar plus», а також у поляризаційному – «Polmu-A». Фотографували препарати за допомогою цифрової фотокамери «Canon EOS-300D». Оцінювали тканини суглоба при мікроскопічному описі структурної організації суглобового хряща та капсули суглоба.

Морфометричні дослідження виконували для порівняльного аналізу клітинного складу, підраховуючи кількість хондроцитів (по всій території суглобового покриття обох кісток) у семи полях зору кожної кістки (тобто $n = 14$). Ширину синовіального шару визначали з обох боків суглоба, провівши 5 вимірів на кожен суглоб (тобто $n = 10$). Для виконання вимірювань використовували окуляр-мікрометр МОВ-1-15х за методом Г.Г.Автанділова [7].

2.2.4 Статистичні методи дослідження. Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакету програм Statistica v6.1 (ліцензійний № AJAR909E415822FA). Статистичні характеристики

представлені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), похибки середньої величини ($\pm m$), медіани (Me), відносних величин (%). Для порівняння середніх величин використовували t -критерій Ст'юдента з урахуванням гомо- або гетерогеності дисперсій, для відносних показників – критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2), в тому числі з поправкою Йетса. Критичний рівень статистичної значущості (p) прийнятий 5% ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 3
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОПТИМАЛЬНОЇ
КОНЦЕНТРАЦІЇ ПРЕПАРАТУ «ОКТЕНІСЕПТ»
ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ
ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ ЗРОСТАЮЧОГО ОРГАНІЗМУ

3.1 Визначення оптимальної концентрації «Октенісепту» для санації порожнин суглобів в експерименті

Задачу санації вогнищ інфекції опорно-рухового апарату в зростаючому організмі при МЕО було вирішено застосуванням препарату «Октенісепт», діючими речовинами на 100 мл розчину котрого є октенідину дигідрохлорид 0,10 г та 2-феноксіетанол 2,00 г; допоміжні речовини: кокамідупропілбетаїн у вигляді 30%-вого розчину, який містить: (3-кокос-жирної кислоти-амідопріл)-диметил-амонію ацетат 30%, натрію хлорид 5%, воду очищену 65%; глюконат натрію, гліцерин 85%, натрію гідроксид.

«Октенісепт» має широкий спектр антимікробної, фунгіцидної та віруліцидної дії за рахунок гідрофобної взаємодії октенідину дигідрохлориду і феноксіетанолу з цитоплазматичними мембранами патогенних мікроорганізмів. Спектр антимікробної активності охоплює спорову та аспорогенну мікрофлору, грампозитивні та грамнегативні бактерії (аеробні та анаеробні), грибки роду дерматофітів і кандіда, ліпофільні віруси, міко-плазми, уреоплазми. Резистентність при короткочасному або тривалому застосуванні препарату не виробляється. Згідно з інструкцією, препарат не має токсичної дії, практично не всмоктується через слизові оболонки, шкіру та раневі поверхні, знищує мікроорганізми, не пошкоджуючи клітини тканин. Октенідину дигідрохлорид не адсорбується шкірою або слизовими оболонками. Феноксіетанол адсорбується у незначних кількостях і виділяється нирками

у вигляді феноксіацетилової кислоти.

Саме широкий спектр дії та відсутність токсичного впливу на організм робить можливим застосування препарату при захворюваннях опорно-рухового апарату у зростаючому організмі, але, попередньо, з нашої точки зору, необхідно встановити безпечну концентрацію препарату, оскільки в інструкції її точно не зазначено, при взаємодії з тканинами суглобів та протимікробну ефективність її дії.

Для об'єктивізації проведеного описового морфологічного дослідження колінних суглобів щурів в умовах їх промивання октенідину дигідрохлоридом у різних розведеннях, а також для порівняльної кількісної оцінки змін у тканинах суглобів, був проведений морфометричний аналіз показників, варіабельність яких була відзначена при якісному морфологічному дослідженні. За допомогою методів морфометрії оцінена товщина синовіального шару капсули, кількість хондроцитів у суглобовому хрящі виростків стегнової та великогомілкової кісток, а також рефракція глікозаміногліканів, що є одним з основних лабільних компонентів макромолекулярної організації матриксу суглобового хряща.

Інтакtnі щури. На гістологічному зрізі колінний суглоб представлений двома кістками – стегною і великогомілковою з виростками, які покриті суглобовим хрящем (рис. 3.1).

В нормі у порожнині суглоба розташовуються меніски – медіальний (вузький) і латеральний (широкий), які мають на зрізі трикутну форму. Меніски представлені волокнистою тканиною з високою щільністю фіброхондроцитів. Особливістю організації латерального меніска щура є наявність у центральній частині губчастої кісткової тканини (рис. 3.2). Поверхня надколінника, звернена в порожнину суглоба, вкрита гіаліновим хрящем, структура якого аналогічна суглобовому хрящу, який покриває виростки.

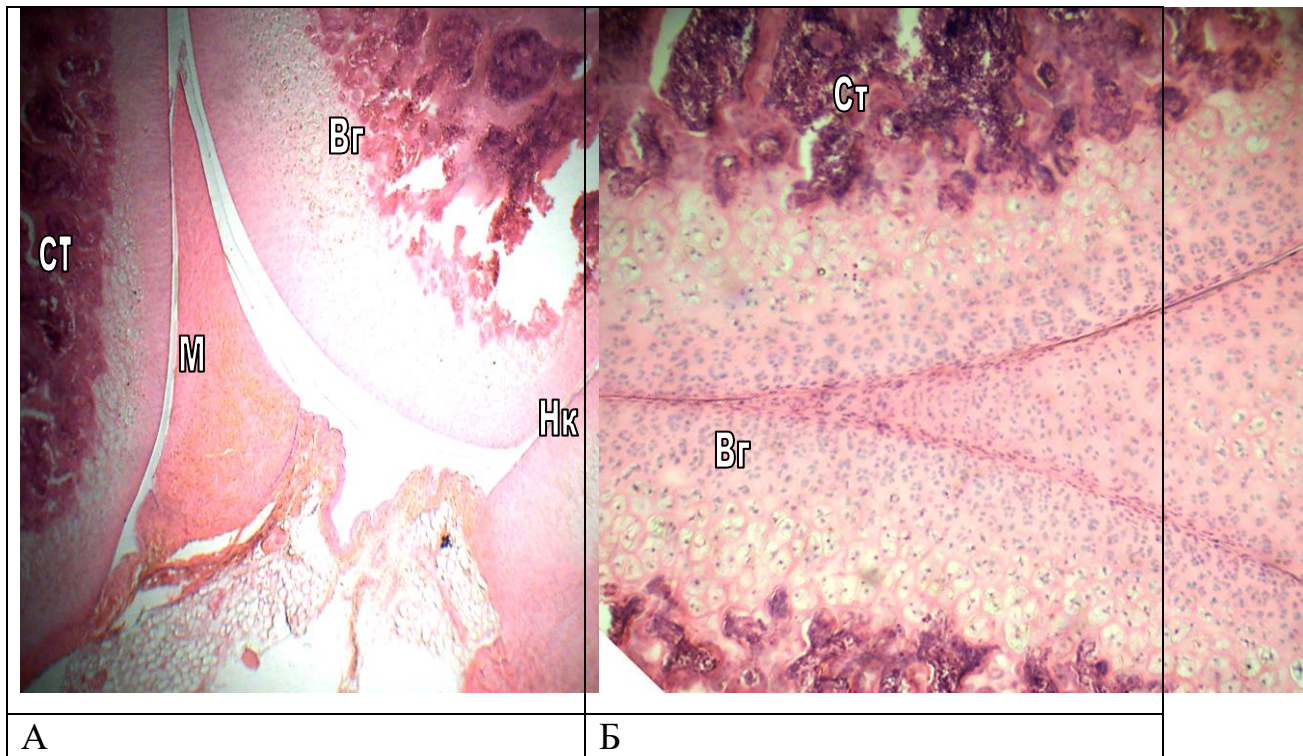


Рис. 3.1. Дослідна інтактна тварина №2. Мікрофото структури колінного суглобу щура. А: Ст – виростки стегнового суглоба; Вг – великогомілкова кістка колінного суглоба; М – медіальний меніск; Нк – надколінник. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок $\times 10$, об $\times 8$; Б. Висока щільність хондроцитів у суглобовому хрящі виростків: Ст – стегнової кістки; Вг – великогомілкової кістки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок $\times 10$, об $\times 20$.

Суглобові хрящі виростків кісток колінного суглоба щурів даного віку (статевонезрілі тварини) не мають вираженої, характерної для суглобового хряща дорослої тварини, зональності в розташуванні хондроцитів. Однак чітко виділяється поверхнева зона некальцифікованого хряща. Щільність хондроцитів у поверхневій зоні низька, вони розташовуються тангенціально до поверхні і знаходяться в капсулах. Це вузькі довгасті клітини, які мають невеликий об'єм цитоплазми. Ядра хондроцитів переважно великі, видовженої форми, частіше – гіперхромні. На решті території некальцифікованого хряща щільність клітин висока. Хондроцити розташовуються в капсулах. Виявляються поодинокі клітини і невеликі ізогенні групи хондроцитів (2–4 клітини). Хондроцити мають

округлу, місцями, овальну форму, невеликий ободок цитоплазми і округлі гіпохромні ядра (рис. 3.3).

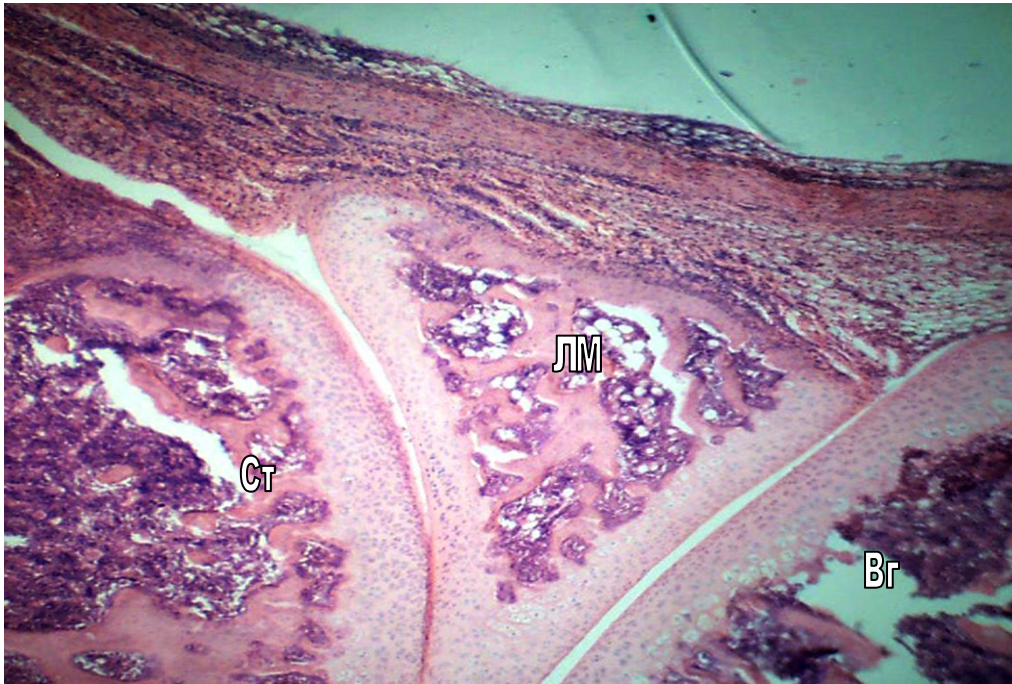


Рис. 3.2. Інтактна тварина №3. Мікрофото структури колінного суглобу щура. Кістки колінного суглобу: Ст – виростки стегнової кістки; Вг – великогомілкової кістки; ЛМ – латеральний меніск. Зabarвлення гематоксилином і еозином. Ок $\times 10$, об $\times 8$.

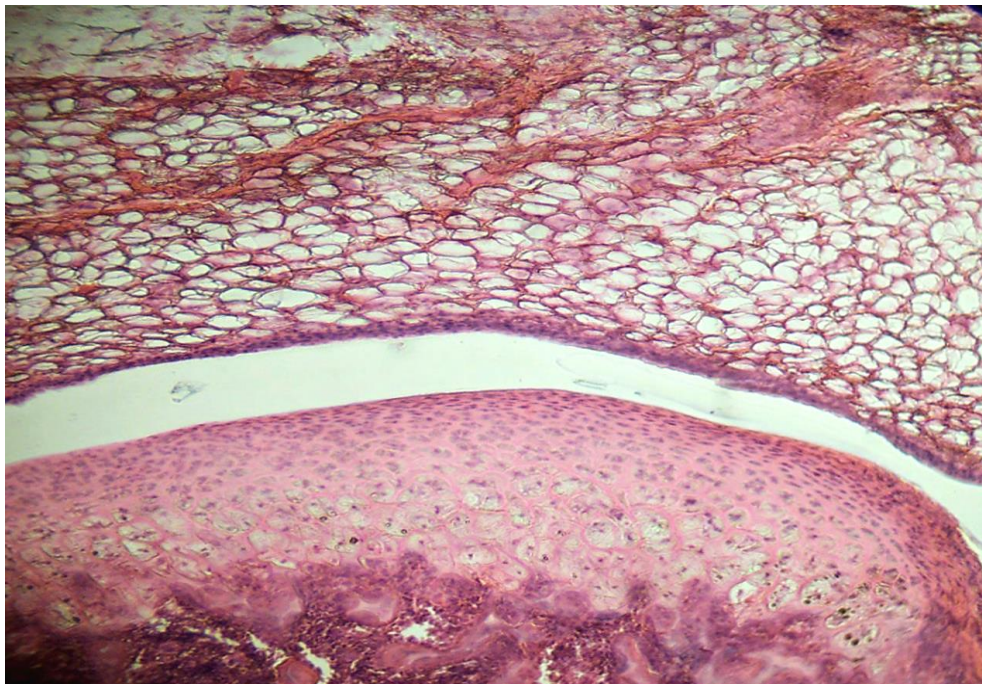


Рис. 3.3. Інтактна тварина №3. 2-місячний щур: суглобовий хрящ латерального виростка стегнової кістки колінного суглоба. Зabarвлення гематоксилином і еозином Ок $\times 10$, об $\times 20$.

У кальцифікованому хрящі хондроцити – великі, гіпертрофовані з невеликими округлими ядрами. Часто в цитоплазмі цих клітин виявляються вакуолі, а ядра ущільнюються. У молодих щурів не сформована базofilна лінія між кальцифікованим хрящем і хрящем, який кальцифікується. При дослідженні препаратів колінного суглоба в поляризованому світлі після забарвлення толуїдиновим-синім виявлялася яскрава метахромазія в міжтериторіальному матриксі некальцифікованого хряща (рис. 3.4), а також двічіпроменепреломлення (рефракція), що становить – $22,3 \pm 1,4$ нм. У поверхневій зоні метахромазія і яскравість рефракції були низькими. Отримані результати представлені в таблиці 3.1.

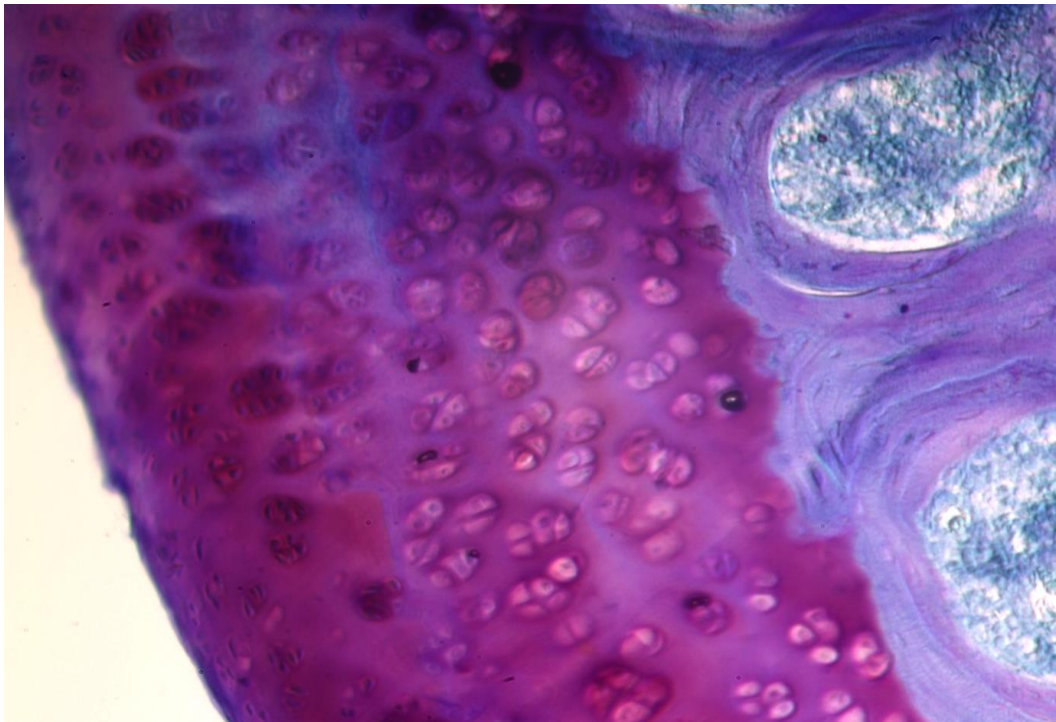


Рис. 3.4. Інтактна тварина №4: метахромазія ГАГ у матриксі суглобового хрящу виростків стегнової кістки. Реакція з толуїдиновим синім рН 2,5. Ок $\times 10$, об $\times 40$.

У поляризованому світлі рефракція макромолекул колагену при постановці реакції з піросиріусом червоним була найбільш вираженою в поверхневій зоні (рис. 3.5). Колагенові волокна розташовувалися паралельно до поверхні суглобового хряща, формували пучки. Стінки

капсул хондроцитів мали також виражену рефракцію. Фронт остеогенезу нерівномірний. У субхондральної кістки щільність остеоцитів на широких кісткових трабекулах висока (рис. 3.1 та 3.2). У міжтрабекулярних просторах розташовується червоний кістковий мозок.

Таблиця 3.1

Морфометричні показники колінного суглобу щурів

Групи тварин	Товщина синовіального шару капсули суглоба (мкм) n=15	Кількість хондроцитів у полі зору n=30	Рефракція ГАГ (нм) n=30
Інтактні щури	7,9 ± 0,4	125,7 ± 17,8	22,3 ± 1,4
Контрольні тварини 6 годин після промивання	9,5 ± 0,6 p<0,05	131,3 ± 21,5 p>0,05	21,9 ± 1,6 p>0,05
Контрольні тварини 12 годин після промивання	8,6 ± 0,7 p>0,05 p1>0,05	129,5 ± 19,2 p>0,05 p1>0,05	20,5 ± 1,5 p>0,05 p1>0,05
Дослід («Октенісепт» 1:4) 6 годин після промивання	11,9 ± 1,1 p<0,01 p1>0,05	116,4 ± 18,1 p>0,05 p1>0,05	22,4 ± 1,7 p>0,05 p1>0,05
Дослід («Октенісепт» 1:4) 12 годин після промивання	9,3 ± 0,8 p>0,05 p2>0,05	118,5 ± 20,8 p>0,05 p2>0,05	20,1 ± 1,5 p>0,05 p2>0,05
Дослід («Октенісепт» 1:3) 6 годин після промивання	12,9 ± 1,4 p<0,001 p1<0,05	113,7 ± 16,3 p>0,05 p1>0,05	19,3 ± 1,4 p>0,05 p1>0,05
Дослід («Октенісепт» 1:3) 12 годин після промивання	10,2 ± 1,1 p<0,05 p2>0,05	123,6 ± 15,5 p>0,05 p2>0,05	19,8 ± 1,5 p>0,05 p2>0,05
Дослід («Октенісепт» 1:3) 24 години після промивання	8,9 ± 0,6 p>0,05 p2>0,05	121,9 ± 18,4 p>0,05 p2>0,05	21,6 ± 1,7 p>0,05 p2>0,05

Примітки: p – відмінності від показників інтактних тварин; p1 – відмінності від показників контрольних тварин, через 6 годин після промивання суглоба; p2 – відмінності від показників контрольних тварин, через 12 годин після промивання суглоба.

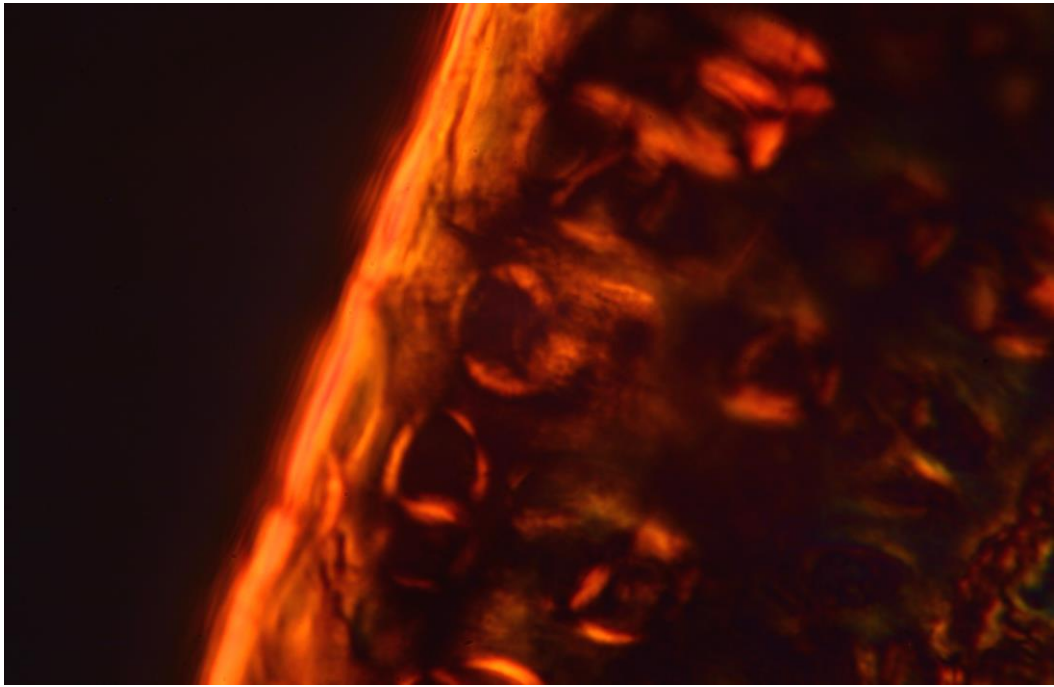


Рис. 3.5. Інтактна тварина №5: рефракція пучків колагенових волокон у поверхневій зоні суглобного хряща. Поляризоване світло. Пікросиріус червоний. Polmu-A. Ок × 10, об × 400.

Капсула суглоба представлена синовіальним і фіброзним шарами. Синовіальний шар вузький, складається з 1–2 шарів синовіоцитів – великих клітин округлої форми. Субсиновіально розташовується фіброзний шар, пронизаний судинами капілярного типу. Фіброзний шар складається з фіброзної і жирової тканин (рис. 3.3).

Характеристики тканин колінного суглоба інтактних тварин у подальшому були використані для порівняльного аналізу з суглобами тварин, які піддавалися маніпуляціям.

Контрольна серія тварин. При макроскопічному дослідженні через 6 і 12 годин після промивання суглоба контрольних тварин водою для ін'єкцій, використаної як складової частини препарату «Октенісепт» у різних розведеннях, патологічних змін у суглобі не виявлено. Суглоб – без ознак набряку. При розтині капсули суглобовий хрящ має білястий вигляд і зберігає блиск. Синовіальна оболонка суглоба в ділянці заворотів із дрібними точковими геморагіями, на іншій площі її поверхня була без деструктивних порушень (рис. 3.6).

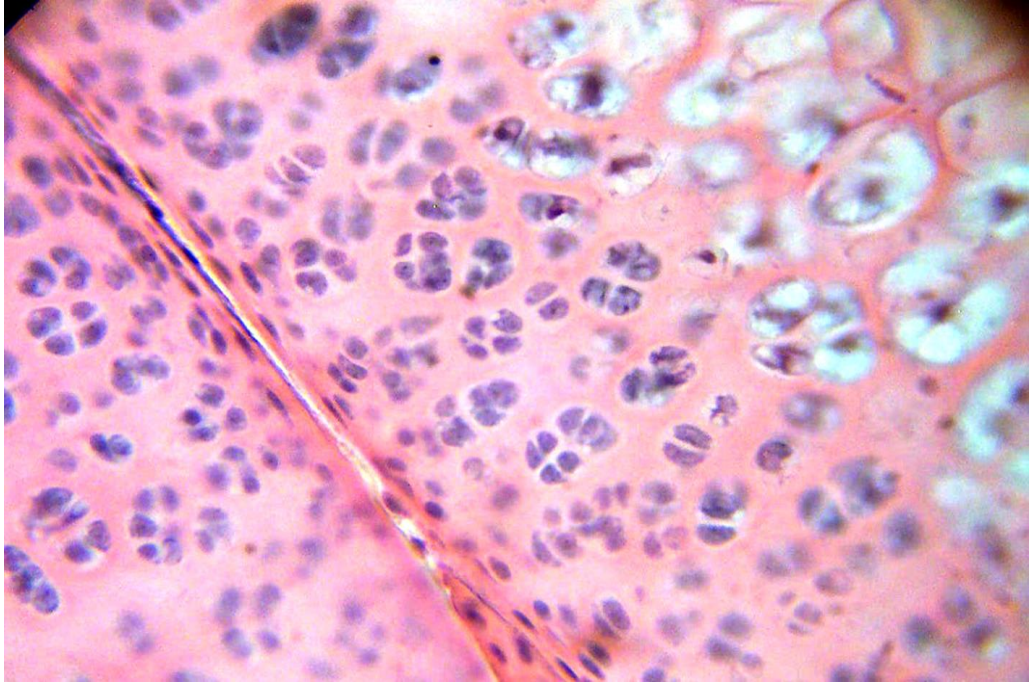


Рис. 3.6. Контрольна тварина №6, 6 годин після промивання суглобу водою для ін'єкцій: ділянки некальцифікованого і кальцифікованого виростків великогомілкової та стегнової кісток суглобового хряща. Забарвлення гематоксиліном і еозином Ок \times 10, об \times 40.

При мікроскопічному дослідженні в світловому мікроскопі через 6 годин після промивання суглоба виявлено, що суглобовий хрящ, який покриває виростки стегнової та великогомілкової кісток, зберігає характерну структурну організацію (рис. 3.6). Поверхня хрящів має рівні контури. У ділянці поверхневої зони суглобного хряща виявляються хондроцити з невеликими гіперхромними ядрами, оточеними вузькою витягнутою цитоплазмою. Вони розташовуються паралельно до поверхні на невеликій відстані один від одного. Характерної зональності клітин не простежується. На території некальцифікованого суглобового хряща хондроцити розташовуються в капсулах, мають округлу форму (рис. 3.6). У клітинах гіпохромні ядра оточені слабо базофільною цитоплазмою. Щільність клітин по території суглобового покриття в некальцифікованому хрящі висока. У тварин цього віку чіткої межі, що відокремлює некальцифікований хрящ від кальцифікованого, не виявлено, у зв'язку з

тим, що базофільна лінія, як розділова структура, ще не сформована. У кальцифікованому хрящі капсули хондроцитів розширені. Хондроцити, що розташовуються в капсулах, мають щільні гіперхромні ядра. Щільність клітин по території суглобових поверхонь стегнової та великогомілкової кісток становить $131,3 \pm 21,5$ нм (табл. 3.1), що не відрізняється ($p > 0,05$) від показників інтактних тварин.

При дослідженні суглобового хряща в поляризованому світлі виявлялася яскрава метахромазія ГАГ у всіх зонах некальцифікованого хряща. Аналогічною була і топографія проявлення рефракції ГАГ, однак найбільш яскравою вона була в територіальному матриксі клітин некальцифікованого хряща – проміжна зона. У середньому, по території суглобового хряща, її величина становила $21,9 \pm 1,6$ нм (табл. 3.1), і не відрізнялася від виявленого в інтактних тварин ($p > 0,05$).

Рефракція колагену була яскравою, як у поверхневій зоні, так і в інших зонах некальцифікованого суглобового хряща. У менісках і надколіннику порушень структурної організації не встановлено. Їх поверхні були рівними з характерною топографією розташування клітин у поверхневій зоні (рис. 3.7).

При дослідженні капсули суглоба, виявлено, що синовіальний шар має ознаки асептичного запалення (рис. 3.8), що виникло як реакція на порушення замкненості суглоба і введення води в суглоб. Синовіальний шар капсули потовщений і набряклий. З клітинного складу, поряд із синовіоцитами, визначалися лімфоцити та поодинокі макрофаги. У субсиновіальних відділах в капсулі відзначені невеликі проліферати лімфоцитів і макрофагів, а також скупчення цих клітин навколо судин. Після закінчення 12 годин після промивання суглоба в контрольній групі тварин суглобовий хрящ виростків стегнової та великогомілкової кісток, а також надколінника і менісків не мав патологічних змін.

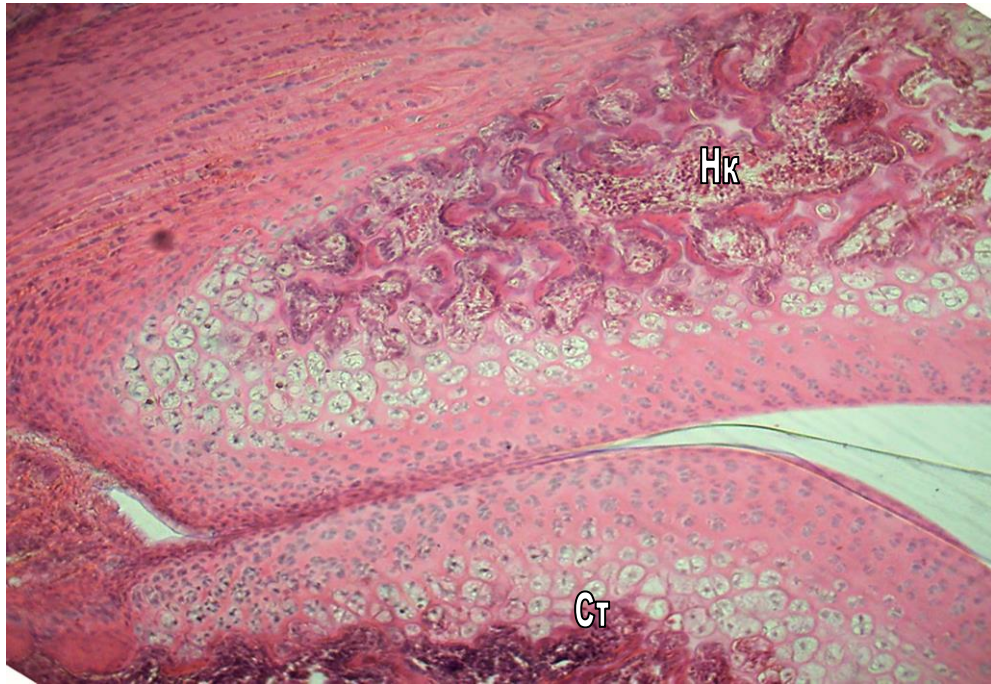


Рис. 3.7. Контрольна тварина №8, 6 годин після промивання суглобу водою для ін'єкцій: Нк – суглобові поверхні надколінника; Ст – виростки стегнової кістки. Забарвлення гематоксиліном і еозином Ок × 10, об × 20.

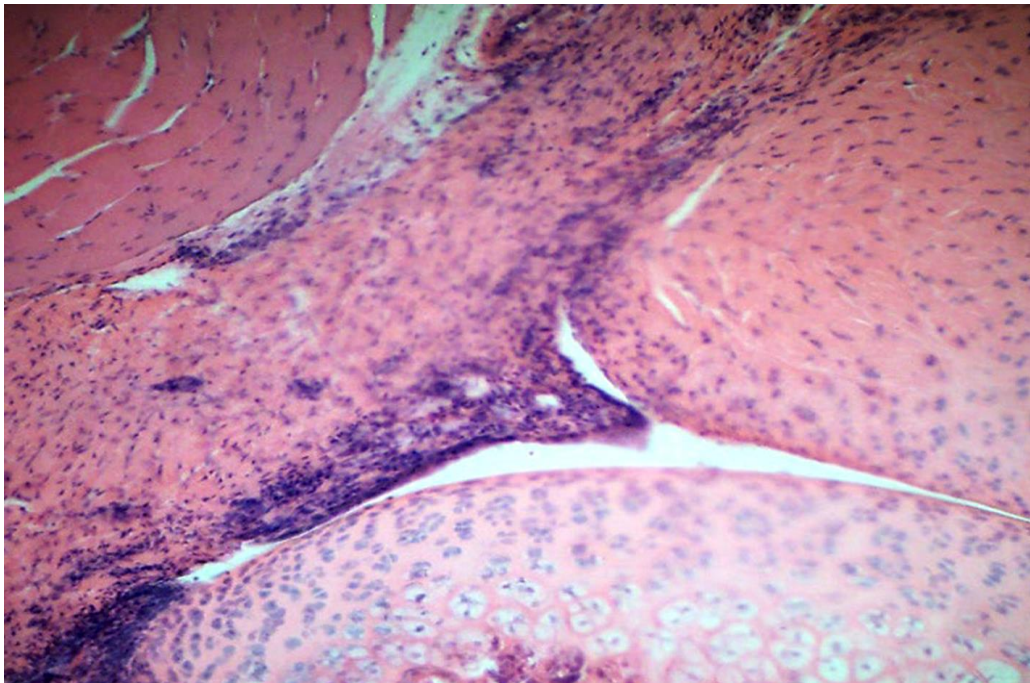


Рис. 3.8. Контрольна тварина №11, 12 годин після промивання суглобу водою для ін'єкцій: капсула суглобу з ознаками реактивного синовіту. Забарвлення гематоксиліном і еозином Ок × 10, об × 20.

Поверхня суглобових хрящів була рівна, без узурації. Зональність і клітинний склад – аналогічні такому, що спостерігається в інтактних тварин і у тварин через 6 годин після промивання суглоба. Зберігалася висока щільність хондроцитів. Кісткова тканина, яка підлягає до суглобового хряща, вростає в суглобовий хрящ у вигляді стовпчиків, заміщаючи невеликі ділянки кальцифікованого хряща. Не було виявлено змін і в структурній організації суглобового хряща надколінника і обох менісків.

При дослідженні ГАГ суглобових хрящів виростків великогомілкової та стегнової кісток, порушень в організації матриксу не визначено. ГАГ були відносно рівномірно розподілені в матриксі суглобових хрящів. Максимальна яскравість метакромазії була в капсулах клітин – у перицелюлярному матриксі (рис. 3.9).

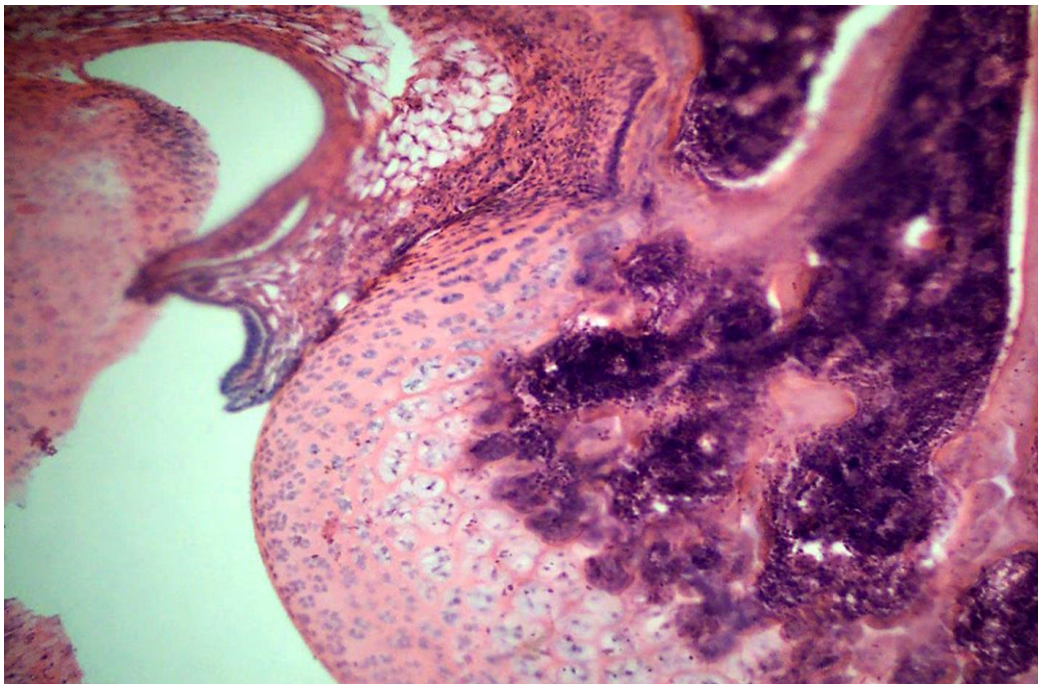


Рис. 3.9. Контрольна тварина №14, 12 годин після промивання суглобу водою для ін'єкцій Контроль: ділянки некальцифікованого і кальцифікованого суглобового хряща виростків великогомілкової кістки. Забарвлення гематоксиліном і еозином Ок × 10, об × 20.

Величина рефракції складала – $20,5 \pm 1,5$ нм (табл. 3.1), що не відрізнялося від попередніх показників інтактних, контрольних та перших дослідних тварин ($p > 0,05$). При поляризаційно-оптичному дослідженні колагену також не було визначено відхилень рефракції в матриксі суглобового хряща, як у інтактних, так і у контрольних тварин, після промивання суглоба водою через 6 годин після початку експерименту.

Синовіальна мембрана зі слабо вираженими ознаками синовіту. Виявляються вогнища підвищеної клітинної щільності, які розташовуються в ділянці завороту капсули (рис. 3.10). Серед клітинних елементів присутні синовіоцити і поодинокі лімфоцити.



Рис. 3.10. Контрольна тварина №15, 12 годин після промивання суглобу водою для ін'єкцій: ділянки суглобового хряща: Ст – виростки стегнової кістки; Нк – надколінника. Зabarвлення гематоксиліном і еозином Ок $\times 10$, об $\times 20$.

Дослідна серія тварин. Розведення «Октенісепту» 1:4 через 6 годин після промивання суглоба. При макроскопічному дослідженні суглобового хряща суглобів тварин після промивання «Октенісептом» (в розведенні 1:4) відмітних особливостей від таких у контрольній серії, в якій тваринам

вводили воду для ін'єкцій, використовану для розведення «Октенісепту», не виявлено. Суглобовий хрящ був блискучим. Синовіальна оболонка тонка, зі слабо вираженими проявами набряку в заворотах суглоба. У цій ділянці присутні поодинокі геморагії.

При мікроскопічному дослідженні суглобового хряща виростків стегнової та великогомілкової кісток не виявлено дегенеративних і деструктивних порушень у клітинах і матриксі. У поверхневій зоні, яка має рівні контури, розташовувалися в 1–2 шари хондроцити витягнутої форми з щільними ядрами, оточені невеликою цитоплазмою, що характерно для клітин цієї зони (рис. 3.11).

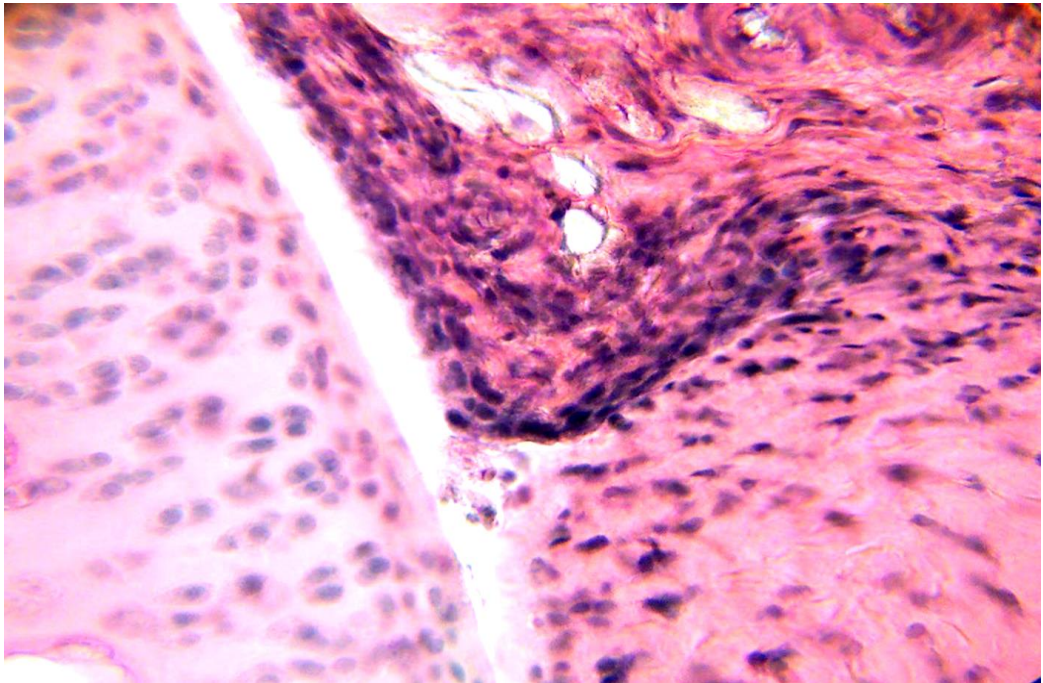


Рис. 3.11. Дослідна тварина №16, розведення октенідину дигідрохлориду 1:4, 6 годин: ділянка суглобового некальцифікованого хрящу. Забарвлення гематоксиліном і еозином Ок × 10, об × 40.

Чіткої зональної межі між проміжною і глибокою зонами, як і в групі тварин, що слугували контролем, не виявлено. Хондроцити в ділянці некальцифікованого хряща розташовувалися в матриксі відносно рівномірно, були оточені капсулами, мали гіпохромні ядра. Змін у

структурі менісків, а також суглобовому хрящі надколінника не було встановлено. Вони мали характерну для норми організацію (рис. 3.12).

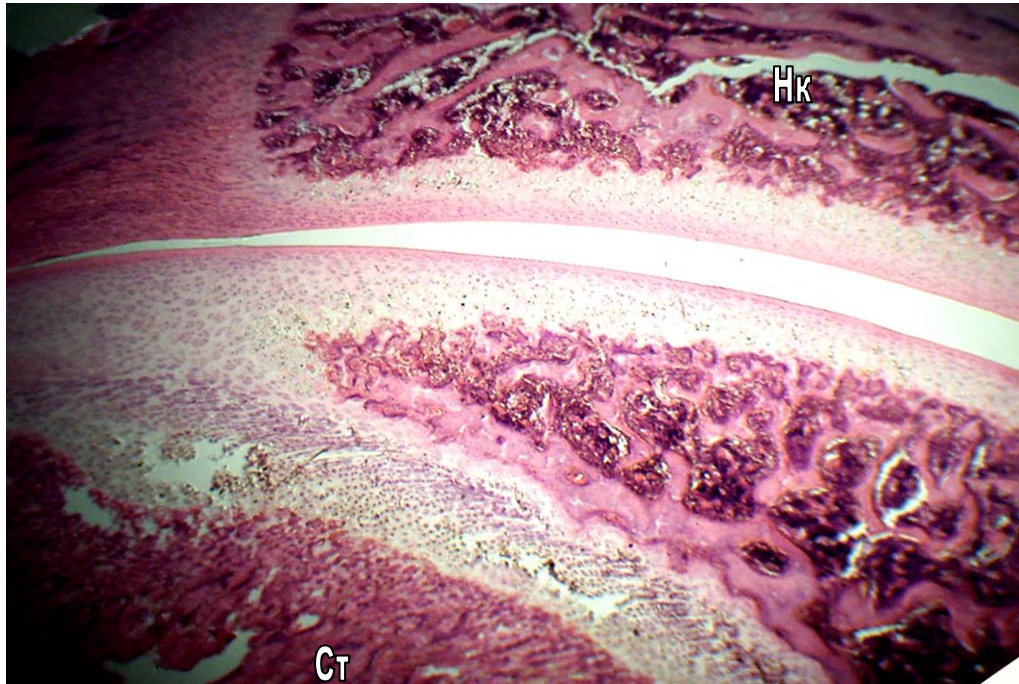


Рис. 3.12. Дослідна тварина №17, розведення октенідину дигідрохлориду 1:4, 6 годин: ділянки суглобових поверхонь: Нк – надколінка; Ст – надколінникової частини стегнової кістки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок $\times 10$, об $\times 20$.

При встановленні реакції на ГАГ яскрава метахромазія виявлялася в капсулах клітин і міжтериторіальному матриксі проміжної зони. В поверхневій зоні метахромазія була дещо нижчою. Однак у цілому, за розподілом метахромазії матрикс суглобного хряща зберігав характеристики, типові для контрольної групи тварин. Показники рефракції ГАГ також не відрізнялися ані від контролю, ані від інтактних тварин ($p > 0,05$) і становили $- 22,4 \pm 1,7$ нм (табл. 3.1). Розподіл колагену був відносно рівномірним.

У кальцифікованому суглобовому хрящі капсули з хондроцитами були розширені. Хондроцити, що розташовуються в таких капсулах, мали пікнотичні ядра.

Підлягаюча субхондральна кістка була без ознак порушень структурної організації.

При дослідженні капсул суглобів виявлено, що синовіальний шар потовщений і набряклий, особливо в ділянці завороту капсули (рис. 3.13).

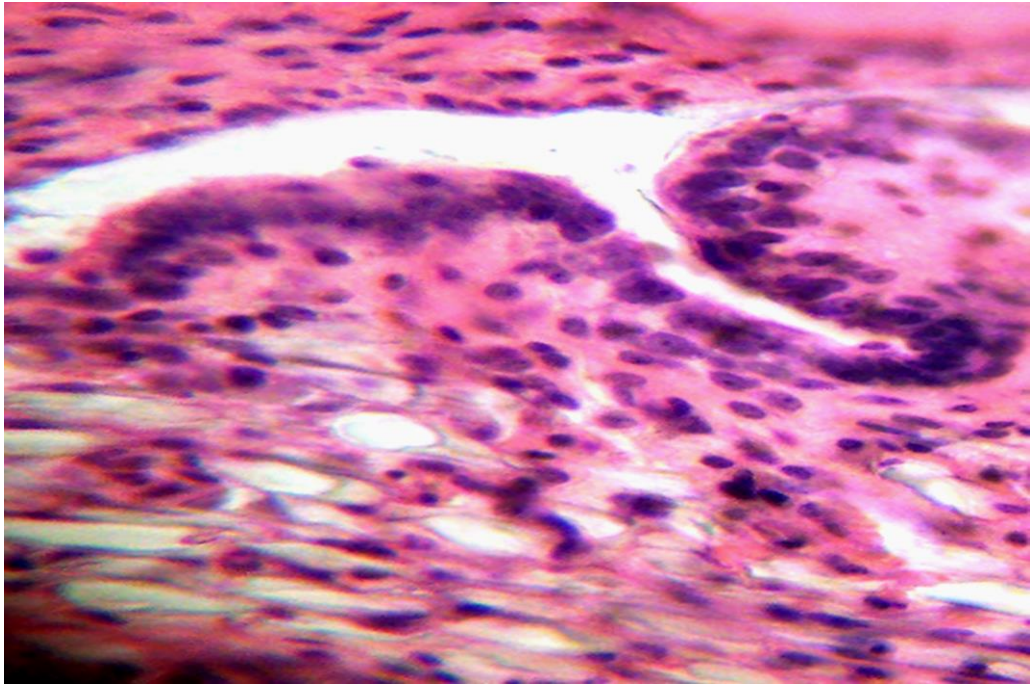


Рис. 3.13. Дослідна тварина №19, розведення октенідину дигідрохлориду 1:4, 6 годин: ділянка капсули суглоба з ознаками реактивного синовіту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок \times 10, об \times 40.

Синовіоцити були великих розмірів з рясною базофільною цитоплазмою, що свідчить про активізацію біосинтезу гіалуронатів у цих клітинах, спрямованого на відновлення синовіальної рідини в порожнині суглоба. Одиначні лімфоцити і макрофаги розташовувалися субсиновіально. У глибоких відділах капсули фіброзний шар був без патологічних порушень.

При макроскопічному дослідженні суглоба через 12 годин після його промивання октенідину дигідрохлоридом патологічних порушень не виявлено. Набряк у суглобі та навколосуглобових тканинах відсутній. Суглобовий хрящ блискучий, без ознак дегенерації. При мікроскопічному дослідженні суглобового хряща патологічних порушень не виявлено (рис. 3.14). Суглобовий хрящ по структурній організації не відрізняється від

такого у тварин контрольної групи. Клітинний склад був характерний для суглобового хряща в нормі – подовжені хондроцити з щільними ядрами без капсул, розташовувалися в поверхневій зоні. На решті території некальцифікованого суглобового хряща хондроцити були оточені капсулою, що мала відносно рівні контури. Хондроцити розташовувалися поодинокі або ізогенними групами – по 2–3 клітини в капсулі.



Рис. 3.14. Дослідна тварина №21, розведення октенідину дигідрохлориду 1:4, 12 годин Дослід: ділянки медіального меніска суглобових поверхонь виростків. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок $\times 10$, об $\times 10$.

Хондроцити, розташовані по території некальцифікованого суглобового хряща мали великі ядра, пофарбовані слабкобазофільно, що свідчить про їх біосинтетичну активність.

Яскрава метахромазія виявлялася в капсулах хондроцитів, в основному в центральних відділах некальцифікованого суглобового хряща. Топографія метахромазії ГАГ і рефракції колагену не відрізнялася від інтактних і контрольних тварин. Рефракція ГАГ не відрізнялася від

показників у інтактних тварин і тварин попередніх контрольної і першої дослідної серій і становила $20,1 \pm 1,5$ нм (табл. 3.1).

Капсула суглоба практично не мала патологічних змін. Синовіальний шар був вузький, ознаки набряку були відсутні. Синовіоцити були представлені світлими і темними великими клітинами (рис. 3.15). Останні мали базофільну цитоплазму, що може відображати підвищений біосинтез гіалуронатів. Субсиновіально і на значній площі капсули зберігалися ділянки колагеноволоконистої тканини з фібробластами, що розташовуються серед пучків колагенових волокон і ділянки, заповнені жировою тканиною.

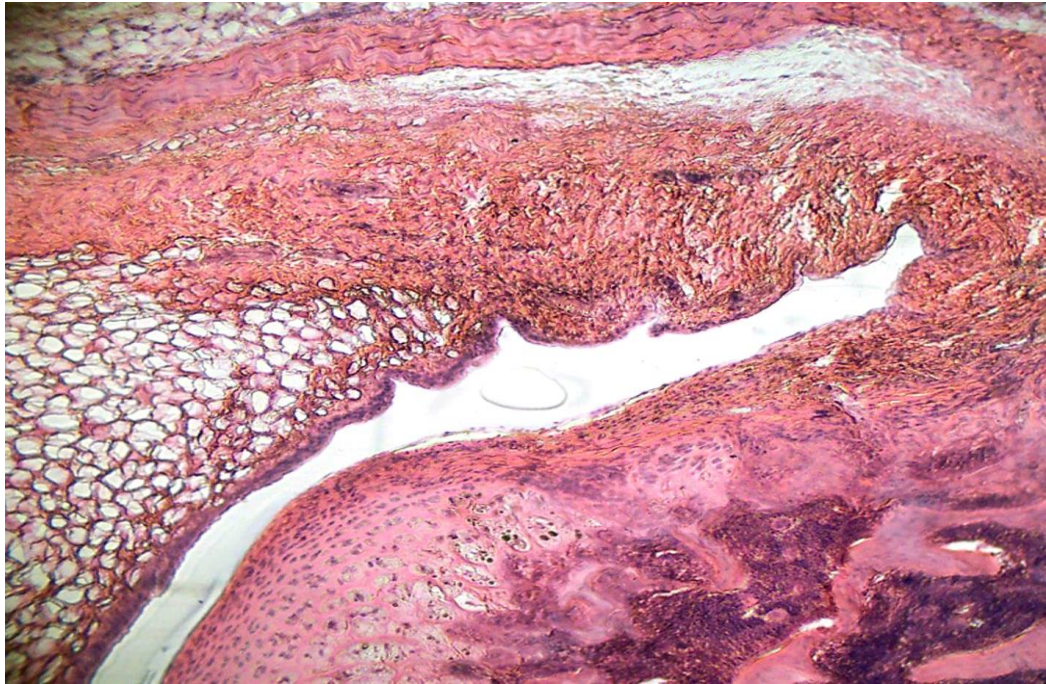


Рис. 3.15. Дослідна тварина №23, розведення октенідину дигідрохлориду 1:4, 12 годин: ділянка капсули суглоба без патологічних порушень. Ок $\times 10$, об $\times 20$.

Таким чином, промивка колінного суглоба щурів розчином «Октенісепту» в розведенні 1:4 через 6 годин після маніпуляції призводить до реактивних змін у ділянці синовіального шару капсули. Через 12 годин реактивних і деструктивних порушень у капсулі суглоба не

спостерігається. В інших компонентах суглоба (меніски, надколінник, суглобові поверхні виростків) змін структурної організації не виявлено.

Дослідна серія тварин. Розведення «Октенісепту» 1:3 через 6 годин після промивання суглоба. При макроскопічному дослідженні суглоб не збільшений в об'ємі, що свідчить про відсутність набряку. Суглобовий хрящ без ознак патологічних порушень, блискучий. У синовіальній оболонці у ділянці заворотів суглоба, а також на ділянках виявляються геморагії.

При дослідженні в світловому мікроскопі суглобовий хрящ виростків стегнової та великогомілкової кісток на основній довжині зберігав характерну структурну організацію – в поверхневій зоні розташовувалися подовжені хондроцити з щільними ядрами. Однак звертала увагу відсутність на окремих ділянках клітин, а також поява «клітин-тіней» – злізованими ядрами (рис. 3.16).

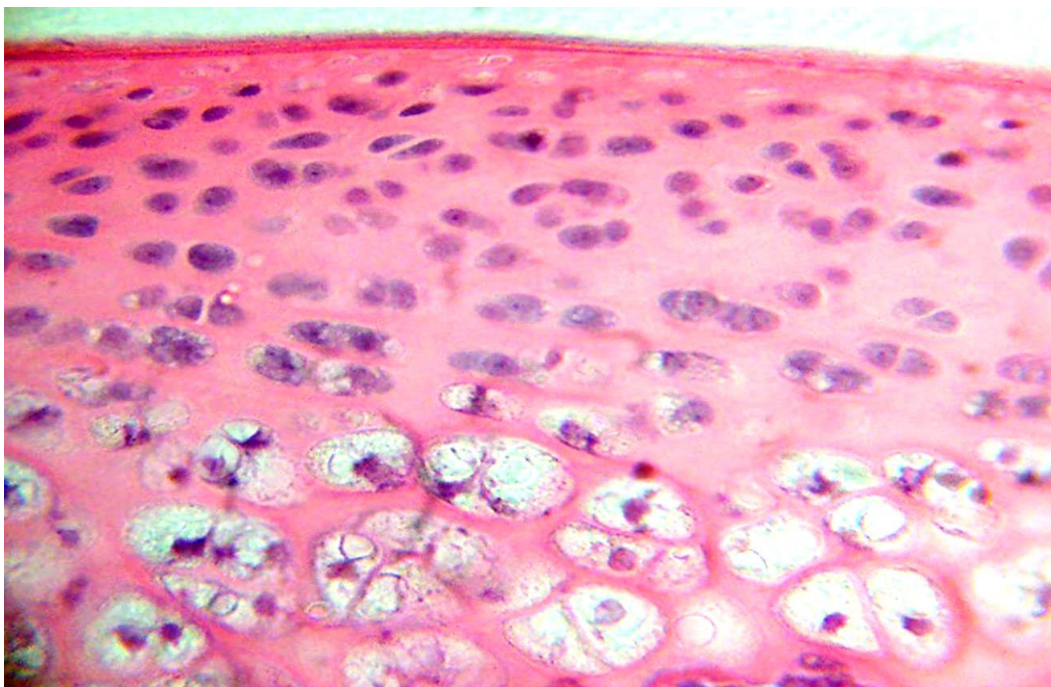


Рис. 3.16. Дослідна тварина №26, розведення октенідину дигідрохлориду 1:3, 6 годин: суглобовий хрящ з ділянками без клітин в поверхневій зоні, а також «клітинами-тінями». Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок × 10, об × 40.

На основній території некальцифікованого хряща щільність хондроцитів висока. Клітини цієї зони мали характерну структурну організацію. Лише в крайових відділах суглоба (ділянці введення і відтоку препарату) суглобовий хрящ був зі слабо вираженими реактивними порушеннями. У поверхневій зоні виявлялися «клітини-тіні» і невеликі безклітинні ділянки. Ймовірно, під дією препарату «Октенісепт» порушуються тинкторіальні властивості клітин і вони втрачають здатність сприймати барвник.

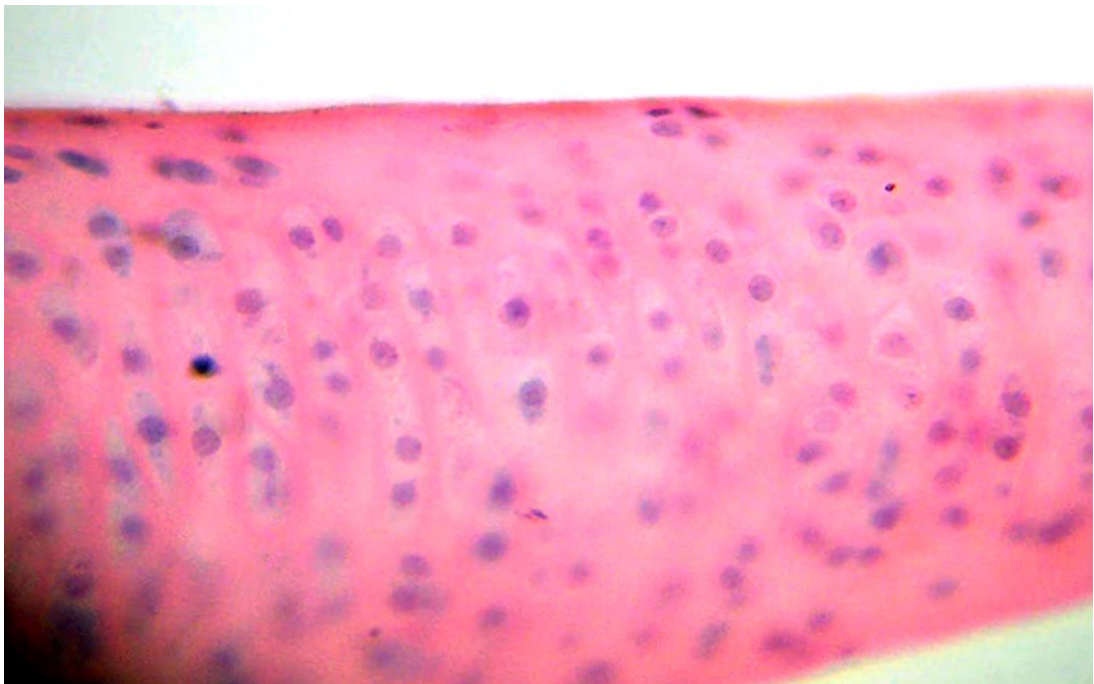


Рис. 3.17. Дослідна тварина №29, розведення октенідину дигідрохлориду 1:3, 6 годин: медіальний меніск без клітин у поверхневій зоні та «клітинами-тінями». Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок $\times 10$, об $\times 40$.

У тварин даної серії експериментів відзначено значне зниження метахромазії і рефракції ГАГ у поверхневій зоні (рис. 3.17). Однак на решті території суглобового хряща топографія і яскравість метахромазії не відрізнялася від тварин попередньої серії та інтактних тварин і становила $19,3 \pm 1,4$ нм; $p > 0,05$ (табл. 3.1). Порушень рефракції колагену по території суглобових хрящів не було встановлено. Не виявлено деструктивних і дистрофічних змін і в кальцифікованому хрящі, а також

субхондральній кістці. «Клітини тіні» виявлені і в крайових відділах менісків (рис. 3.17). На решті території меніска клітини зберігали характерну будову.

Запальні прояви були зафіксовані в синовіальній оболонці суглоба. У крайових відділах вона була потовщена за рахунок набряку, синовіоцити роз'єднані. Між ними виявляються макрофагальні клітини з щільною цитоплазмою, що свідчить про активізацію фагоцитарної активності. Відзначаються також лімфоцити, які розташовуються, як між клітинами синовіальної оболонки, так і субсіновіально, формуючи невеликі скупчення (рис. 3.18).

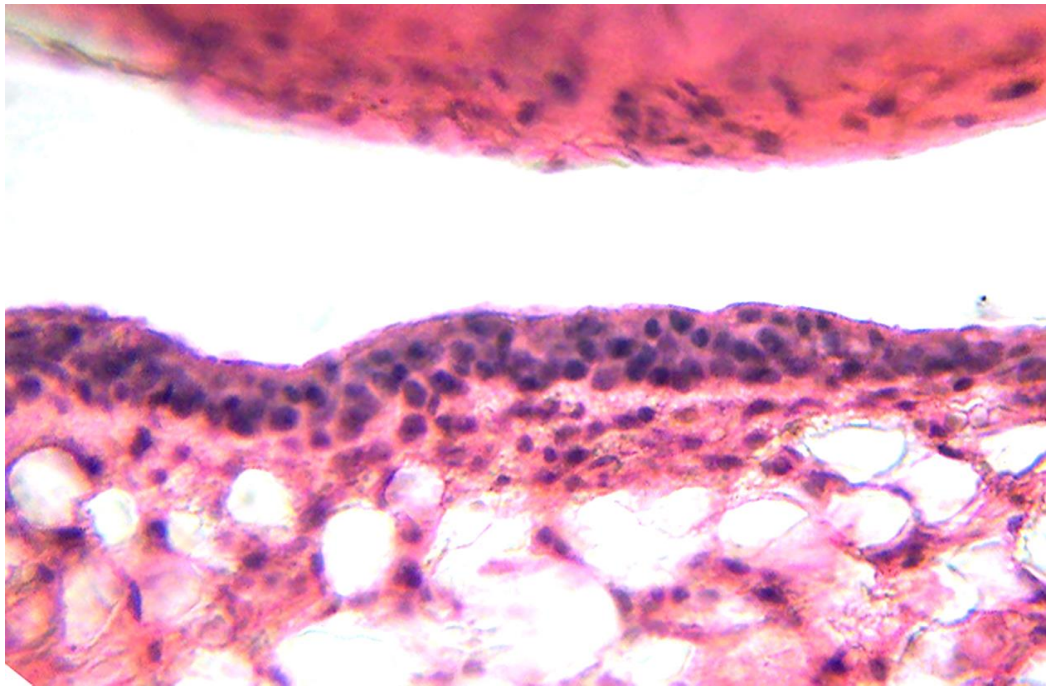


Рис. 3.18. Дослідна тварина №30, розведення октенідину дигідрохлориду 1:3, 6 годин: ділянка капсули суглоба з ознаками реактивного синовіту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок \times 10, об \times 40.

Через 12 годин після промивання суглоба при мікроскопічному дослідженні в суглобовому хрящі зберігалися поодинокі лізовані клітини в поверхневій зоні суглобового хряща (рис. 3.19). Однак кількість

їх була нижчою, ніж у тварин на попередній термін спостереження, що свідчить про відновлення здатності клітин до сорбції барвника.

На основному масиві некальцифікованого суглобового хряща хондроцити зберігали характерну структурну організацію – розташовувалися в капсулах, мали великі гіпохромні ядра. Метахромазія ГАГ у поверхневій зоні і по території некальцифікованого хряща була яскравою, її показники не відрізнялися від значень рефракції ГАГ у інтактних тварин і тварин контрольної і першої дослідної груп. У ділянці кальцифікованого хряща відмінних особливостей в організації клітин і матриксу в порівнянні з контрольною групою тварин не виявлено. Субхондральна кісткова тканина – без патологічних порушень. У медіальному і латеральному менісках і надколіннику змін у структурній організації не спостерігалось.

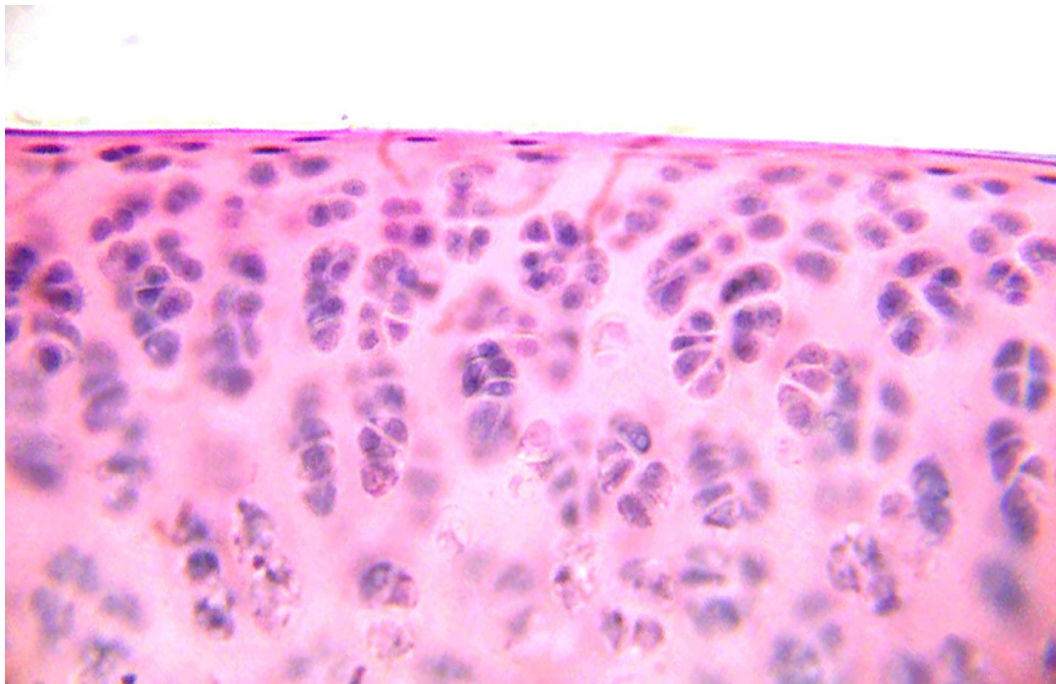


Рис. 3.19. Дослідна тварина №32, розведення октенідину дигідрохлориду 1:3, 12 годин: ділянка суглобового хряща стегнової кістки з вогнищами без клітин у поверхневій зоні. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок $\times 10$, об $\times 40$.

У капсулі суглоба зберігалися ознаки запального процесу, проте вираженість його була нижчою, ніж у попередньому терміні дослідження. У синовіальній мембрані, поряд із синовіоцитами, виявлялися одиничні лімфоцити і макрофаги (рис. 3.20). Синовіоцити мали базofilьну цитоплазму, що вказує на присутність у ній продуктів біосинтезу гіалуронатів.

У зв'язку з виявленими реактивними змінами в синовіальній оболонці колінних суглобів тварин даної серії експериментів, а також зниженням метахромазії ГАГ у поверхневій зоні суглобового хряща виростків стегнової та великогомілкової кісток через 6 годин після промивання суглоба була поставлена додаткова серія, в якій термін спостереження був збільшений до 24 годин.

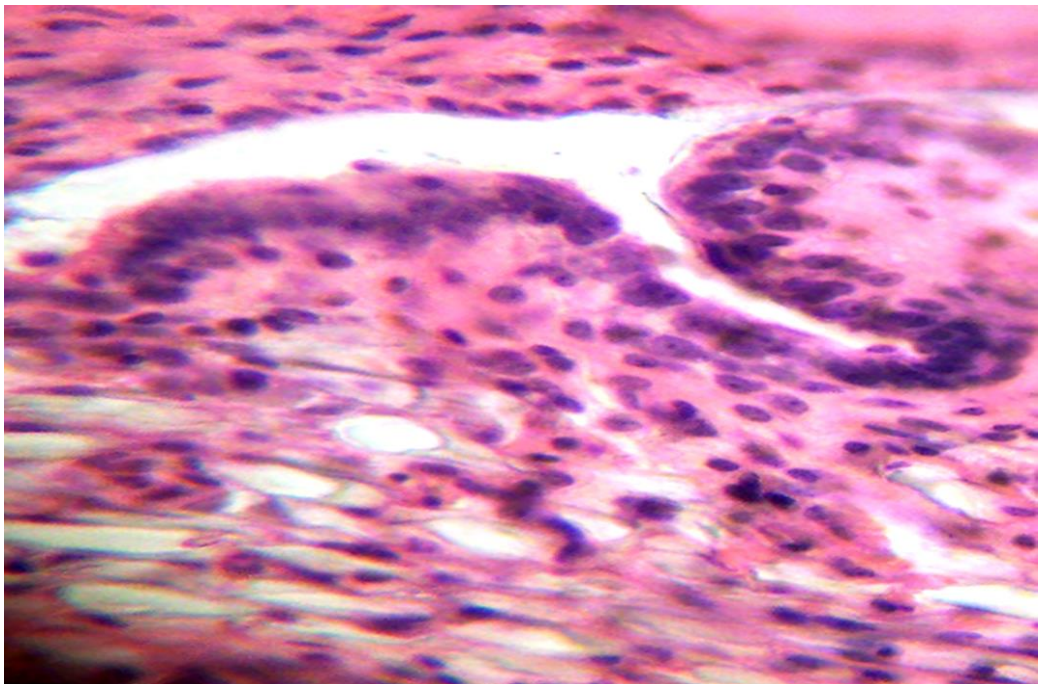


Рис. 3.20. Дослідна тварина №34, розведення октенідину дигідрохлориду 1:3, 12 годин Дослід: ділянка капсули суглоба з нерівномірним розподілом синовіоцитів. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок $\times 10$, об $\times 40$.

Аналіз структурної організації суглобових хрящів виростків обох кісток колінного суглоба, надколінка і менісків не виявив у них дистрофічних і деструктивних порушень. Метахромазія ГАГ у поверхневій зоні і по території некальцифікованого хряща була яскравою і за значеннями рефракції не відрізнялася ані від інтактних тварин, ані від контролю та становила $21,6 \pm 1,7$ нм (табл. 3.1) (рис. 3.21).

Синовіальна оболонка капсули була представлена одним-двома шарами великих синовіоцитів, окремі з яких мали виражену базофільну цитоплазму, як відображення відновного процесу, спрямованого на вироблення синовіальної рідини. Деструктивних і реактивних змін у капсулі суглоба на даний термін не було виявлено (рис. 3.21).

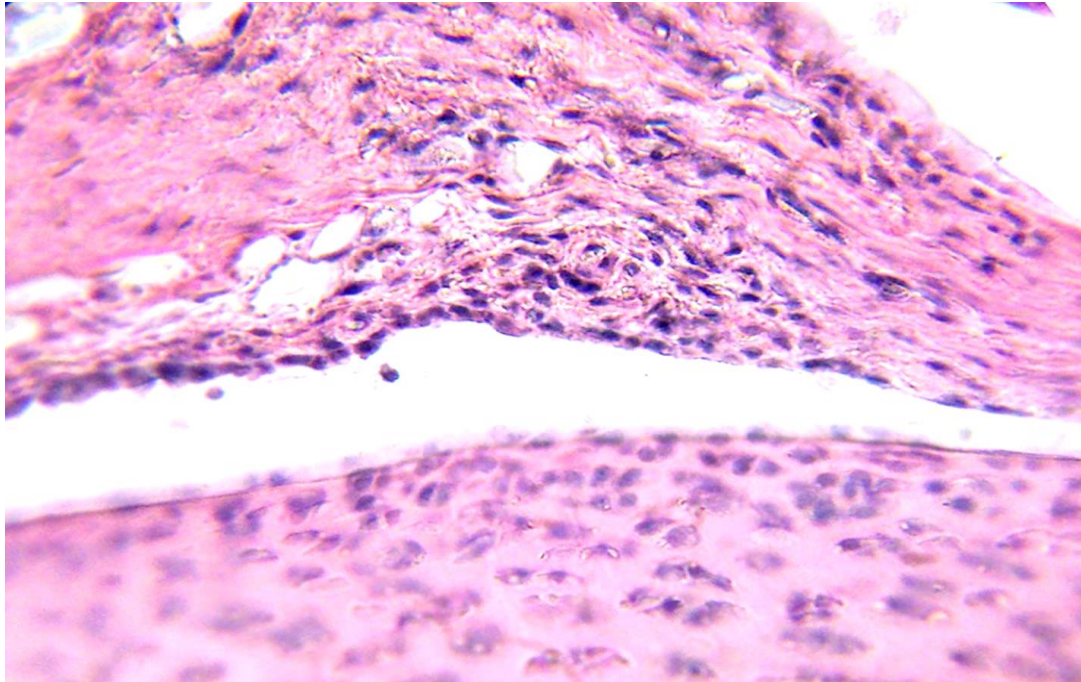


Рис. 3.21. Дослідна тварина №37, розведення октенідину дигідрохлориду 1:3, 24 години: ділянка капсули суглоба. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок $\times 10$, об $\times 40$.

Отже, промивання суглоба октенідину дигідрохлоридом у розведенні 1:3 викликало реактивні зміни в синовіальній оболонці колінного суглоба, які виявилися через 6-ту і 12-ту годину після промивання суглоба. Через 24 години після маніпуляції суглобова оболонка відповідає такій у

контрольних та інтактних тварин. Зміни в хондроцитах суглобового хряща носили транзиторний характер і були зафіксовані тільки через 6 годин після промивання суглоба.

Морфометричні дослідження тканин суглоба. Таким чином, підрахунок кількості хондроцитів по території некальцифікованого хряща виростків стегнової та великогомілкової кісток показав, що достовірних відмінностей між кількістю хондроцитів у тварин різних серій (одна контрольна і дві дослідні), а також щодо показників інтактних тварин не спостерігалось ($p > 0,05$ при усіх порівняннях). Кількість хондроцитів у суглобовому хрящі дещо варіювала, проте достовірних змін при застосуванні для промивання суглоба, як води, так і препарату октенідину дигідрохлориду у різних розведеннях не виявлено.

Однак необхідно зазначити, що при використанні октенідину дигідрохлориду в розведенні 1:3 через 6 годин у поверхневих зонах суглобових хрящів, а також у крайових відділах менісків були відмічені поодинокі «клітини-тіні», а також виявлялися невеликі території, в яких хондроцити відсутні.

При аналізі рефракції ГАГ, вимірюваної по території некальцифікованих суглобових хрящів, було встановлено, що їх показники в серіях експериментів (контроль і обидві дослідні групи) також достовірно не відрізнялися. Не було встановлено відмінностей і в порівнянні з інтактними тваринами. Однак необхідно відзначити, що в групі тварин, в якій суглоби тварин промивали октенідину дигідрохлоридом у розведенні 1:3, через 6 годин після маніпуляції метакромазія і рефракція ГАГ у поверхневій зоні суглобових хрящів практично були відсутні. Водночас на наступні терміни дослідження – через 12 і 24 години – ці показники відновлювалися.

Реактивні і запальні зміни, виражені в різному ступені, були відзначені в синовіальному шарі капсули суглоба тварин, практично, у тварин усіх дослідних та контрольної груп. Однак при вимірюванні

товщини синовіального шару, що може слугувати показником присутності в ній запальних змін, достовірні відмінності, щодо інтактних тварин, були виявлені не у всіх групах тварин. Достовірні відмінності спостерігалися у тварин першої (через 6 годин після промивання суглоба) контрольної групи, де показники товщини синовіального шару, по відношенню до інтактних тварин, були вище на 20,3% ($p < 0,05$). Товщина капсули була достовірно вище показників капсули інтактних тварин і в колінних суглобах тварин дослідних груп. Так, у групі тварин, де суглоб промивали октенідину дигідрохлоридом у розведенні 1:4, товщина капсули через 6 годин була більше на 50,6% у порівнянні з інтактними тваринами ($p < 0,01$). У групі тварин з промиванням суглоба «Октенісептом» у розведенні 1:3 через 6 годин показники товщини капсули були вище на 63,3% ($p < 0,001$), а через 12 годин – на 29,1% ($p < 0,05$). Товщина капсули у тварин даної дослідної групи через 6 годин після промивання суглоба була достовірно вище (на 35,8%; $p < 0,05$) і при порівнянні з тваринами контрольної групи аналогічного часу. Через 24 години товщина капсули у тварин даної дослідної групи не відрізнялася від інтактних тварин ($p > 0,05$).

Таким чином, проведене дослідження на 40 білих лабораторних щурах із вивчення дії на тканини колінного суглоба октенідину дигідрохлориду, використовуюваного в різних розведеннях при промиванні суглоба. При аналізі впливу октенідину дигідрохлориду у розведенні 1:4 зміни в тканинах суглоба носили реактивний характер і були аналогічні таким при введенні в порожнину суглоба води для ін'єкцій (контрольна серія). Слабко виражена запальна відповідь синовіальної мембрани на введення в суглоб, як води, так і октенідину дигідрохлориду, була пов'язана з порушенням цілісності капсули суглоба, вимиванням з порожнини суглоба синовіальної рідини і присутністю рідини, яка не має в'язкості і не є характерною для суглоба – води. При цьому розведенні виявлені запальні прояви у синовіальній мембрані носили реактивний

характер, запалення не прогресувало, і до 12-ї години після обробки суглоба – загасало. При розведенні октенідину дигідрохлориду у співвідношенні 1:3, тобто у присутності більшої концентрації препарату, в суглобі через 6 годин після введення виявлялися більш виражені зміни як в суглобовому хрящі, так і в капсулі суглоба у порівнянні з попередньою серією, в якій застосовували октенідину дигідрохлорид у розведенні 1:4. По закінченні 12 годин зміни в суглобовому хрящі і синовіальному шарі капсули суглоба зменшувалися, проте слабо виражені ознаки реактивного синовіту зберігалися. Для аналізу структурної організації синовіальної оболонки капсули, в якій були зафіксовані зміни через 12 годин після промивання суглоба октенідину дигідрохлоридом у розведенні 1:3 була поставлена додаткова серія експериментів, в якій аналіз тканин суглоба проведений через 24 години після промивання. Було встановлено, що на цей термін у синовіальному шарі капсули суглоба і суглобних хрящах виростків стегнової та великогомілкової кісток структурних змін не спостерігалось.

3.2 Визначення оптимального антисептика за спектром дії на збудники запалення та організм при МЕО

З метою вирішення задачі вибору антисептика для промивання порожнини суглоба при МЕО проведено підбір препаратів, які використовуються в даних випадках.

Препарати, що містять неорганічні активні інгредієнти, наприклад солі металів, зокрема міді, йоду, цинку, срібла тощо, прискорюють процеси загоєння за рахунок активації місцевого впливу на процес запалення. Наприклад, для місцевого застосування широко використовують препарат «Бетадин» [59], що являє собою йод у вигляді комплексу зі зв'язуючим його йодоформом – полівінілпіролідом (ПВП). Концентрація активного йоду в комплексі 0,1–1 %. Внаслідок

незбалансованого хімічного складу вони слабо стимулюють систему кровопостачання, звужують судини, що взагалі уповільнює репаративні процеси. Тому їх застосування обмежене і часто показане при неглибоких ранах (дрібних пораненнях), внаслідок виникнення подразнень і локальних омертвінь тканин і навіть отруєння при їхньому всмоктуванні в кров. Так, протипоказаннями для застосування бетадину є гіпертиреоз; аденома щитоподібної залози; серцева недостатність; хронічна ниркова недостатність; герпетичний дерматит Дюринга; одночасне використання радіоактивного йоду; недоношені та новонароджені діти; дитячий вік до 8 років (мазь для зовнішнього застосування); вагітність; лактація; підвищена чутливість до йоду та інших компонентів препарату. Бетадин несумісний з іншими дезінфікуючими і антисептичними засобами, особливо які вміщують луги, ферменти та ртуть. У кислому середовищі активність препарату знижується, що робить використання препарату, враховуючи все вище перелічене, недоцільним для санації вогнищ інфекції (гнійний артрит, попрілості, омфаліт та інші) при метаепіфізарному остеомієліті.

З хірургічної практики відомо застосування «Діоксидину» [59], що є антибактеріальним антисептиком широкого спектра дії. Ефективний при інфекціях, спричинених вульгарним протеєм, синьогнійною паличкою, паличкою Фрідлендера, кишковою та дизентерійною паличками, сальмонелами, стафілококами, стрептококами, патогенними анаеробами, включаючи збудників газової гангрени. Активний відносно штамів бактерій, резистентних до антибіотиків, сульфаніламідів, нітрофуранів та інших препаратів. При місцевому застосуванні діоксидин частково всмоктується, не чинить місцево подразнювальної дії. Але при цьому препарат має низку істотних побічних дій: алергічні реакції, головний біль, озноб, гіперемія шкіри, диспепсія. Виявлена тератогенна та ембріотоксична дія препарату, через що він протипоказаний при вагітності. Препарат має також мутагенну дію. У зв'язку з цим Діоксидин

призначають лише при тяжких формах інфекційних захворювань або при неефективності інших антибактеріальних препаратів.

В основу виконаного дослідження поставлена задача на основі селекції фармакологічних засобів іншого призначення знайти новий препарат для санації вогнищ інфекції, використання якого за новим призначенням підвищить ефективність терапії за рахунок антисептичної дії та розширить межу його переважної придатності, мінімізуючи вплив на тканини організму дитини.

Рішення поставленої задачі досягається застосуванням препарату «Октенісепт» на основі октенідину дигідрохлориду вперше як засобу для санації порожнин суглобів при лікуванні метаепіфізарного остеомієліту, що відповідає критерію «новизна».

За механізмом дії октенідину дигідрохлорид належить до ПАР (поверхнево активні речовини). Октенідину дигідрохлорид – катіоноактивна речовина з двома позитивно зарядженими центрами, змінює заряд клітинної мембрани на позитивний. Зміна поверхневого натягу клітинної мембрани робить проникними її гідрофільний і ліпофільний шари. У зовнішньому ліпідному шарі клітинної мембрани мікроорганізму октенідин пов'язує кардіоліпін, який бере участь у процесі окисного фосфорилування, внаслідок чого порушується обмін речовин мікробної клітини, що веде до її загибелі. У тканинних (людських) клітинах кардіоліпін присутній у внутрішньому шарі мембрани і в структурі мітохондрій, всередині клітини, куди октенідин не проникає. Це пояснює відсутність цитотоксичності октенідину і унеможливорює утворення стійких штамів мікроорганізмів.

Октенідину дигідрохлорид діє як додатковий стимулятор гранулювання та реепітелізації. В уражених ділянках при застосуванні препарату октенідину дигідрохлорид відсутні запальні реакції, причину яких можна віднести на рахунок впливу препарату. Також ця речовина є

безпечним антисептиком для слизових, ран і порожнин з імуномодулюючою дією.

Зниження резистентності мікроорганізмів до антисептика та відсутність токсичної дії на тканини суглоба збільшує ефективність його дії у порівнянні з вищенаведеними антисептиками.

За цих умов виникає перспектива щодо розширення межі придатності відомого антисептичного препарату в терапії метаепіфізарного остеомієліту, особливо у дитячому віці, з можливістю підвищення ефективності (прискорення) заживання, а відповідно, зменшення термінів госпіталізації та реабілітації пацієнтів, що також підвищує економічну ефективність лікування.

З метою визначення ефективності октенідину дигідрохлориду при санації вогнищ інфекції в розведенні водою для ін'єкцій 1:4 було проведено дослідження на кафедрі мікробіології ДЗ «ДМА МОЗУ», куди доправлявся матеріал, взятий із вогнищ запалення (гнійний артрит, попрілості, омфаліт та інші). Завданням дослідження було визначення концентрації октенідину дигідрохлориду за його дією на збудників, виділених із вогнищ запалення.

Для порівняння ефективності санації воріт інфекції місцево були застосовані «Октенісепт» (октенідину дигідрохлорид), «Бетадин» та «Діоксидин».

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.

Мікробіологічне дослідження проводилося за методикою, котра наведена в другому розділі роботи.

За результатами бактеріологічного дослідження препаратів, виділених із вогнищ запалення, було виділено збудники, серед яких *S. aureus* (53%), *S. epidermidis* (18%), в меншому ступені *S. haemolyticus*

(13,5%). У незначному відсотку випадків разом зі стафілококовою інфекцією виділялися *Pseudomonas aeruginosa* (до 5,7%), а також мікроорганізми рода *Streptococcus*. Гнійне запалення обтяжувалось також наявністю таких мікроорганізмів, як *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Candida* та інших. З цією метою використовувалась методика визначення чутливості збудників до досліджуваних препаратів котра була наведена у другому розділі дисертації.

Результати оцінювали по діаметру зони затримки росту мікробів довкола лунки, в які закапувалися досліджувані препарати по 0,1 мл, причому «Октенісепт» у розведенні 1:4, бетадин і діоксидин – нерозведені (табл. 3.2, рис. 3.22).

Таблиця 3.2

Зони затримки росту виділених збудників

Мікроорганізми	Зони затримки росту, мм		
	Препарати		
	«Октенісепт»	«Діоксидин»	«Бетадин»
<i>E. coli</i>	10±1,0	30±1,5 ***	-
<i>S. aureus</i>	12±1,1	9±0,8 *	-
<i>S. epidermidis</i>	11±0,9	9±1,2	-
<i>K. pneumoniae</i>	8±1,2	23±2,6**	-
<i>C. albicans</i>	25±2,4	- ***	-

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з препаратом «Октенісепт».

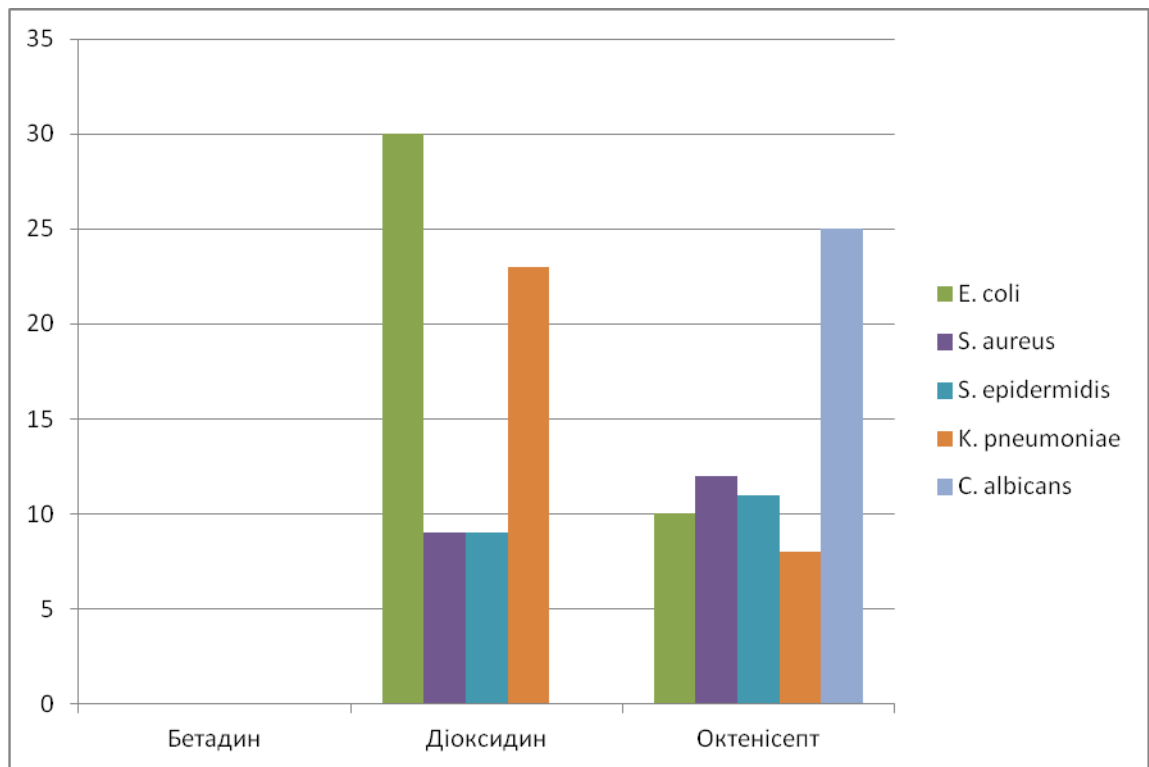


Рис. 3.22. Зони затримки росту виділених збудників в мм.

Найбільш широкий спектр дії на збудники остеомієліту, як видно з наведеної діаграми (рис. 3.22) спостерігався при застосуванні «Октенісепту», другим за ефективністю виявився «Діоксидин», найгірші показники відмічено у «Бетадину», що підтверджено бактеріологічно.

Таким чином, на основі отриманих результатів з вивчення впливу октенідину дигідрохлориду (взятого в різних розведеннях) на тканини колінного суглоба, виявлено, що він не має токсичної дії на суглобовий хрящ і синовіальну оболонку суглоба, а також інші компоненти суглоба, є бактерицидно ефективним при розведенні 1:4. Використання препарату в розведенні 1:4 не викликає запальних змін у тканинах суглобів, лабораторних тварин, що дозволяє рекомендувати його використання при лікуванні гнійно-запальних захворювань опорно-рухового апарату в зростаючому організмі. Крім того, дія октенідину дигідрохлориду як додаткового стимулятора гранулювання та реепітелізації, відсутність в уражених ділянках при застосуванні препарату запальних реакцій, причину яких можна віднести на рахунок впливу препарату, та доведена

фармакологами імуномодуюча дія, надає препарату перевагу перед іншими антисептиками.

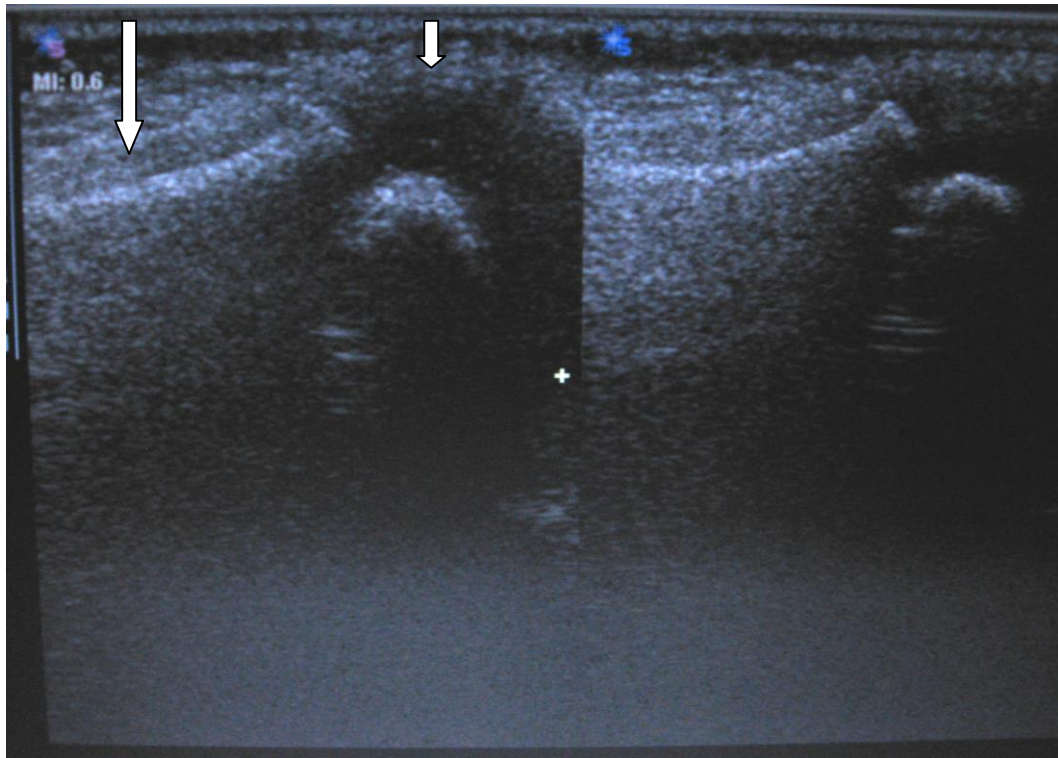
РОЗДІЛ 4

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З МЕТАЕПІФІЗАРНИМ ОСТЕОМІЄЛІТОМ

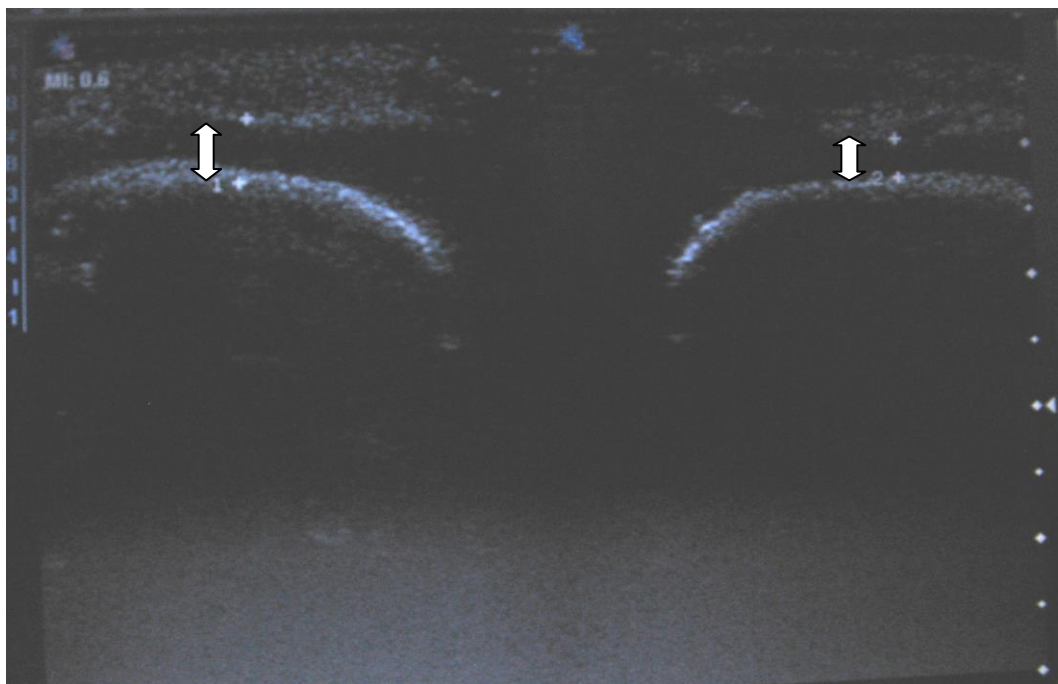
У даній роботі для раннього виявлення патологічних змін з боку уражених епіфізів використовували ультразвукове дослідження за розробленим нами способом (патент України, № 79123, МПК А61В10/00, опубл. 10.04.2013). Сутність запропонованого способу полягає в тому, що ультразвукове дослідження суглобів, м'яких та кісткових тканин проводять лінійними датчиками 3,5–7,5 МГц дітям, котрі надходять у лікувальні установи на 1-шу – 3-тю добу від початку захворювання. При необхідності, для диференціальної діагностики з травматичними ушкодженнями проводили рентгенологічне дослідження.

Спосіб, запропонований у дисертації, дозволяє знизити променеве навантаження та розпочати етіопатогенетичне лікування захворювання на ранніх строках, дає можливість запобігти травмуванню тканин суглоба при діагностичній пункції, прогнозувати перебіг захворювання.

У дослідженні брали участь 99 хворих, із яких 67 особам діагностика проводилася за стандартними критеріями згідно з протоколом лікування гострого гематогенного остеомієліту і основним діагностичним методом був пункційний, методом підтвердження був рентгенологічний. Другій групі хворих (32 дитини), які госпіталізовані до клініки вперше, в проміжок між 16-ою та 72-ою годинами від початку захворювання, виконували УЗД лінійними датчиками 3,5-7,5 МГц, при необхідності – рентгенологічне дослідження (10 випадків) для диференційної діагностики з травматичними ушкодженнями. Випіт у суглобах визначався з перших днів у всіх дітей, що спостерігалися. Потовщення капсули суглоба проявлялося на 3-тю – 5-ту добу від початку захворювання, періостальна реакція з'являлась на 4-ту – 6-ту добу (рис. 4.1 А, Б).



А



Б

Рис. 4.1. Сонограма хворої Д. 1 міс., МКСХ №3568. Д-з: метаепіфізарний остеомієліт проксимального відділу правої великогомілкової кістки, катаральний гоніт. Ультразвукові зміни при МЕО в ранні строки захворювання. Давність захворювання 3-и доби. А. Потовщення капсули суглоба та періостальна реакція. Б. Розширення капсули суглоба.

У 9 дітей визначалися зміни в структурі епіфізу у вигляді фрагментації. УЗ-дослідження виконували з інтервалом 2–3 доби в залежності від перебігу захворювання. Дві дитини віком 4 та 6 місяців, внаслідок наявності підокістного абсцесу, котрий визначався на УЗД, були прооперовані – проведено incisiones, п'ятьом проводилась пункція суглоба внаслідок того, що визначалася неоднорідність, підвищення ехогенності випоту, наявність включень. Під час проведення антибактеріальної терапії до 7-го – 10-го дня значно зменшувався обсяг випоту в суглобі. Далі при УЗД спостерігалась періостальна реакція тривалістю від 1 до 3 місяців.

Таким чином, УЗД дозволило слідкувати за динамікою патологічного процесу і оцінювати ефективність консервативного лікування.

Тож, сукупність заявлених ознак дозволяє ефективно проводити ранню діагностику метаепіфізарного остеомієліту, завдяки ультразвуковій діагностиці тканин суглоба на ранніх стадіях захворювання, а також виконання повторних досліджень з інтервалом у 2–3 доби з урахуванням клінічної картини перебігу захворювання. Пропоноване рішення задачі допомагає досліджувати усі стадії клінічного перебігу захворювання, що необхідно для своєчасного втручання у випадку виникнення ускладнень.

Якщо з'являлися клінічні ознаки випоту в суглобі, ми проводили його пункцію. Отриману рідину надсилали до лабораторії для дослідження на мікрофлору та визначення чутливості до антибіотиків. За наявності гною суглоб промивали антисептичними розчинами, антибіотиками. Пункції виконували щоденно або через день (залежно від кількості гною в суглобі) голками з двох точок, відстань між котрими становила до 5-10 мм, що дає змогу провести проточне промивання суглобу, не підвищуючи в ньому тиск, запобігаючи тим самим перерозтягненню капсули суглобу. У важких випадках, коли консервативне лікування неефективне й стан дитини не покращується, можна ввести в суглоб один або два тонких поліетиленових катетери для постійного промивання. Дуже рідко у

новонароджених з метаепіфізарним остеомієлітом виконують артротомію, її необхідно уникати, особливо, якщо уражені великі суглоби. Зважаючи на те, що у всіх спостерігаємих хворих була локальна форма МЕО та пункційний метод хірургічного лікування був ефективний, артротомія в даній роботі не використовувалась.

У всіх дітей обов'язково проводили іммобілізацію ураженої кінцівки в гострому періоді, використовуючи гіпсові лонгети або лейкопластирне витягання в залежності від локалізації процесу.

Метаепіфізарний остеомієліт може ускладнюватися виникненням множинних гнійних вогнищ та патологічними вивихами. Множинні вогнища в ділянці метаепіфізу значно погіршують прогноз. Патологічні вивихи виникають унаслідок ураження проксимального епіфізу стегнової кістки. Виділяють дистензійний та деструктивно-патологічний вивихи. При першому – головка стегнової кістки виходить із вертлюжної западини під дією сідничних м'язів, при другому – руйнуються головка та шийка стегнової кістки. Вивихи лікували за допомогою лейкопластирного витягнення з наступною іммобілізацією на відповідних шинах протягом не менше ніж 3 міс. Рентгенологічний контроль проводили 1 раз на місяць для контролю відновлення шийки і головки стегнової кістки. До пізніх ускладнень відносили порушення розвитку кінцівки внаслідок ураження росткових зон. Тому обов'язковим є диспансерний нагляд дітей з МЕО.

Тактика ведення хворих дітей з МЕО була наступною. Хворим дітям з метою дообстеження призначали загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові та, при наявності факту травми, рентгенологічне дослідження ураженого сегмента кінцівки. Усім хворим, хто вперше надійшов до стаціонару з метаепіфізарним остеомієлітом з давністю захворювання до 24 годин, пункції суглобів з діагностичною метою не проводили. Стан суглобів контролювали за допомогою ультразвукового дослідження. При наявності ознак катарального артрити внаслідок ураження метаепіфізарної зони суглоба, а саме: розширення капсули

суглобів, суглобових щілин, набряк та розрихлення м'яких тканин у межах суглоба, призначали лікування відповідно до запропонованого способу (патент України на корисну модель № UA 80419 A61B 17/00 від 27.05.2013).

Для базової антибактеріальної терапії використовували «Сульбактомакс» в добовій дозі 75 мг/кг протягом 7–14 діб (цефтріаксону 50 мг/кг та сульбактаму 25 мг/кг). Як супровідне лікування застосовували пробіотики, антигістамінні препарати, іммобілізацію ураженого сегмента кінцівки в гіпсовій лонгеті, фізіотерапевтичні процедури, місцево на уражений суглоб пов'язка з димексидом.

При наявності воріт інфекції (пупкова ранка, попрілості, садна тощо) проводилась їх обробка розчином октенідину дигідрохлориду. Як було встановлено нами в експериментальному дослідженні, препарат «Октенісепт» на основі октенідину дигідрохлориду має більшу протимікробну ефективність у зіставленні з «Бетадином» і «Діоксидином». Октенідину дигідрохлорид рівномірно впливає на всі виділені у хворих з МЕО мікроорганізми, може застосовуватися при наявності у вогнищі запалення змішаної флори, в тому числі грибової. Бактерицидні властивості препарату, а також відсутність токсичного впливу на тканини суглоба у розведенні 1:4, роблять його більш ефективним у терапії метаепіфізарного остеомієліту. Його використання за новим призначенням сприяє прискоренню санації порожнини суглоба і відновлення структури капсули, поліпшенню мікроциркуляції крові після гнійного ураження тканин, а також поширенню меж використання в медицині (патент України на корисну модель № UA 80747 A61K 33/00 від 10.06.2013). Покази до застосування встановлені нами експериментально: остеомієліт у дітей від народження до трьох років, хворі на метаепіфізарний остеомієліт, ускладнений гнійним артритом.

Запропонована схема лікування застосована у 32 клінічних випадках. При УЗ-дослідженні випіт у суглобі визначався з перших днів у всіх

спостережених дітей. Потовщення капсули суглоба проявлялось на 3-тю – 5-ту добу від початку захворювання, періостальна реакція з'являлась на 4-ту – 6-ту добу. У 16 (50%) дітей були зміни в структурі епіфізу у вигляді фрагментації. УЗ-дослідження проводили з інтервалом 2–3 доби в залежності від перебігу захворювання. Чотири дитини з цього контингенту хворих (12,5%) у результаті наявності затьоків рідини в м'якій тканині, які визначені під час УЗД, були прооперовані – виконано розкриття гнояків.

У 5 дітей із клінікою гнійного артрити проводили пункцію суглобів (відповідно 3 пункції колінного, 1 – кульшового та 1 – гомілковостопного суглобів). Лише у 2 з цих випадків (1 колінний та 1 гомілковостопний) був отриманий гній, у інших 3 – серозна рідина. Для санації порожнини суглоба використовували октенідину дигідрохлорид. Пункцію проводили з двох точок, препарат вводився через одну пункційну голку, а через іншу – виводився разом з патогенним вмістом, що запобігало перерозтягненню капсули суглоба. При проведенні раціональної антибактеріальної терапії до 7-го – 10-го дня значно зменшувався обсяг випоту в суглобі.

Обов'язково у лікуванні застосовували іммобілізацію уражених кінцівок у фізіологічному положенні, як метод профілактики ортопедичних ускладнень. Як ортопедичні ускладнення, з 32 хворих, які були проліковані за розробленою методикою, були зафіксовані 2 патологічних вивихи кульшових суглобів, раннє вкорочення кінцівок на 1 та 1,5 см у 2 випадках, та 2 випадки відставання розвитку проксимальних епіфізів, які через термін 2–3 місяці сформувалися, що було досягнуто завдяки ранній діагностиці в 1-шу – 3-тю добу та раціональній антибактеріальній терапії з санацією воріт інфекції та вогнищ запалення октенідину дигідрохлоридом.

Клінічний приклад. Хвора Е., дівчинка (МКСХ № 3424) знаходилася на лікуванні в 1-му хірургічному відділенні КЗ «ДОДКЛ» з 24.03 до 03.04.2013 р. із діагнозом: метаепіфізарний остеомієліт проксимального відділу лівої великогомілкової кістки, катаральний артрит лівого колінного

суглоба, попрілості в ділянці промежини, дисплазія кульшових суглобів, вроджена лівобічна м'язова кривошия. Поступила в середньо-важкому стані, обумовленому явищами помірної інтоксикації, больовим синдромом. Тривалість захворювання до надходження в стаціонар 19 годин (рис. 4.2).



Рис. 4.2. Хвора Е. (МКСХ № 3424) з МЕО на початку лікування. Згинальна контрактура в колінному та кульшовому суглобах.

Після дообстеження було призначено «Сульбактомакс» у добовій дозі 75 мг/кг 1 раз на добу внутрішньом'язово (курс лікування 10 діб) та супровідна терапія: кларітин, лінекс, обробка попрілостей розчином октенісепту, тубус-кварц на ліві гомілку та колінний суглоб, іммобілізація лівої нижньої кінцівки до середньої третини стегна. При ультразвуковому контролі даних за гнійний артрит не виявлено, пункція колінного суглоба не проводилася. За час лікування больовий та інтоксикаційний синдроми куповано (рис. 4.3 та 4.4), обсяг рухів у лівому колінному суглобі відновлено, хвора виписана в задовільному стані під спостереження хірурга і ортопеда за місцем проживання.



Рис. 4.3. Хвора Е. з МЕО на 4-й день з моменту початку лікування.



Рис. 4.4. Хвора Е. з МЕО на 10-й день з моменту початку лікування.
Відсутність контрактур в колінному та кульшовому суглобах.

Клінічний приклад. Хвора А., 6 міс., дівчинка (МКСХ № 3997)

перебувала на лікуванні в 1-му хірургічному відділенні КЗ «ДОДКЛ» з 23.03 до 09.04.2013 р. з діагнозом: метаепіфізарний остеомієліт дистального відділу лівої стегнової кістки, гнійний артрит лівого колінного суглоба, анемія I ступеня. Поступила в середньоважкому стані, обумовленому явищами помірної інтоксикації, больовим синдромом. Протягом 10 діб дівчинка перебувала на лікуванні в інфекційному відділенні з приводу кишкової інфекції ротавірусної етіології. Незважаючи на призначене після дообстеження медикаментозне лікування (амікацин, тріфамокс, біфі-форм, смекта, зодак), на шосту добу перебування в клініці маніфестували явища гоніту (наросли гіперемія шкіри, больовий синдром, при ультразвуковому дослідженні виявлено накопичення рідини в порожнині суглоба, наявність у ній включень) (рис. 4.5), температура тіла підвищилась до фебрильних цифр. Було прийнято рішення про діагностично-лікувальну пункцію суглоба з двох точок ін'єкційними голками з промиванням порожнини суглоба розчином «Октенісепту» у розведенні з водою для ін'єкцій 1:4. Під час пункції препарат із вмістом суглобової сумки виведено через вільну голку. Промивання суглоба було використано одноразово, що дало змогу запобігти додатковій травматизації та прискорити процес санації суглоба. При мікроскопії пунктату нейтрофіли покривають поля зору на 93%, моноцити – на 7%. Посів пунктату на флору росту не дав. Антибактеріальна терапія змінена на сульбактомакс з 02.04 до 09.04.13 р., продовжено застосування тубус-кварцу на ліві стегно та колінний суглоб, іммобілізацію лівої нижньої кінцівки до верхньої третини стегна. За час лікування больовий та інтоксикаційний синдроми куповано, зникли явища гоніту, обсяг рухів у лівому колінному суглобі відновлено, хвора виписана в задовільному стані під спостереження хірурга і ортопеда за місцем проживання.

Таким чином, застосування октенідину дигідрохлориду як засобу для лікування метаепіфізарного остеомієліту сприяє підвищенню ефективності лікування остеомієліту у дітей, завдяки місцевій санації суглобів та

первинних вогнищ інфекції препаратом, а також поліпшенню мікроциркуляції крові після гнійного ураження тканин.

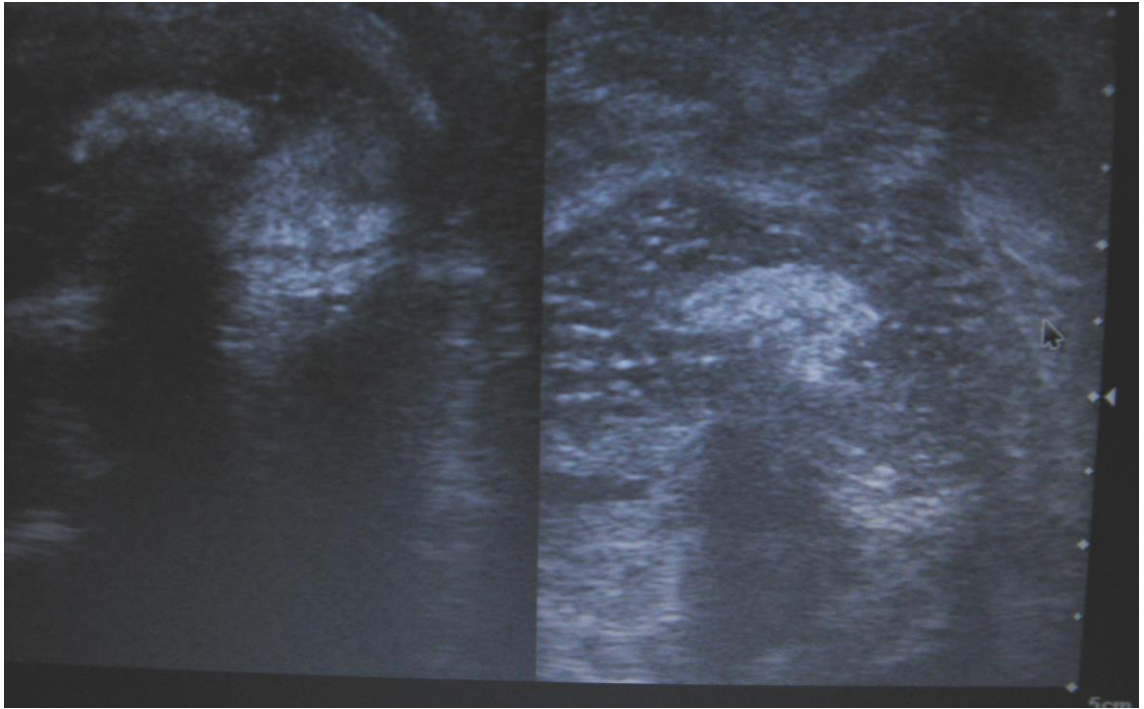


Рис. 4.5. Сонограма хворої А. 6 міс. (МКСХ № 3997). Д-з: метаепіфізарний остеомієліт дистального відділу лівої стегнової кістки, гнійний артрит лівого колінного суглоба, анемія I ступеня. Гнійний артрит (праворуч), ліворуч – інтактний контрлатеральний суглоб.

В цілому, комплекс лікувальних заходів у дітей з МЕО дозволяв добитися стабілізації процесу, регресу запальних змін у суглобі, попередити деструкцію кісткової тканини та досягти відновлення її структури.

Виходячи з наведених в роботі даних про комплекс розроблених лікувально-діагностичних заходів, котрий було використано при веденні групи хворих за розробленою методикою, можна константувати його ефективність. Невід’ємність цих заходів дозволяє при спостереженні за динамікою запального процесу в суглобах за допомогою УЗД, застосовуючи при лікуванні комбінований антибактеріальний препарат

«Сульбактомакс» та октенідину дигідрохлорид в вогнищах запалення місцево, з одного боку слідкувати за динамікою запального процесу, а з другого – провести ефективне лікування хворих на метаепіфізарний остеомієліт, прогностично зменшивши при цьому ймовірність виникнення ускладнень та наслідків захворювання.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ І ВИЗНАЧЕННЯ АЛГОРИТМУ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ МЕТАЕПІФІЗАРНИЙ ОСТЕОМІЄЛІТ

5.1 Аналіз результатів діагностики та лікування дітей з МЕО за різними методиками

Враховуючи дані літератури та дані власних досліджень у порівняльному аспекті, можна сформувавши новий погляд на завдання лікування МЕО.

Метою дослідження є визначення пріоритетних методів діагностики, визначення раціонального впливу на вогнище запалення як парентерально – антибіотиками, так і місцево – антисептиками; визначення основних напрямків реабілітації.

За літературними даними та протоколом лікування хворих на гематогенний остеомієліт і, зокрема на МЕО, з метою діагностики запального процесу обов'язково повинна виконуватися пункція ураженого суглоба, а контроль за динамікою запального процесу здійснюється за допомогою рентгенологічного методу [31, 43, 45, 60, 63, 72, 79, 98, 127].

З метою оцінки ефективності розробленого методу лікування було проаналізовано історії хвороб дітей, котрі лікувалися за звичною методикою (67 дітей) та за розробленою методикою (32 дитини). Останні надходили до стаціонару в ранні строки захворювання з першої до третьої доби. Хворим дітям з метою дообстеження призначали загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові та, при наявності факту травми, рентгенологічне дослідження ураженого сегмента кінцівки. У загальному аналізі крові ми спостерігали запальні зміни у вигляді лейкоцитозу з нейтрофільним зсувом ліворуч та прискорення ШОЕ, у біохімічному

аналізі – збільшення С-реактивного білку, що є характерним для гнійно-септичних захворювань.

Усім хворим, хто вперше надійшов до стаціонару з метаепіфізарним остеомієлітом із давністю захворювання до 3 діб пункції суглобів з діагностичною метою не проводили. Стан суглобів контролювали за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД). При наявності ознак катарального артрити внаслідок ураження метаепіфізарної зони суглоба, а саме: розширення капсули суглобів, суглобових щілин, набряк та розрихлення м'яких тканин у межах суглоба призначали консервативне лікування.

Зважаючи на вищевказане, на етапі діагностики за розробленою методикою знижується травмування суглобів під час пункцій, які не були обґрунтованими у дітей з контрольної групи, а також знижується променеве навантаження на дитину під час контролю за динамікою запального процесу, що зменшує негативний вплив на зростаючий організм під час цих етапів.

Результати лікування ускладнень та наслідків МЕО залежали від локалізації вогнища запалення. Як видно з рис. 5.1, в патологічний процес найчастіше залучались стегнова (57,6% випадків) і великогомілкова (30,1%) кістки. Причому серед дітей, пролікованих за загальноприйнятою методикою, (I група – 67 пацієнтів) ураження великогомілкової кістки відмічено у 21 (31,3%), а за власною методикою (II група – 32 пацієнти) – у 9 (28,1%) дітей ($p > 0,05$); ураження стегнової кістки у 34 (50,7%) і 23 (71,9%) дітей із I та II групи, відповідно ($p < 0,05$). Ураження інших довгих трубчастих кісток мали місце у 12 дітей, котрих лікували за загальноприйнятою методикою (табл. 5.1). Окрім цього, ураження проксимального, дистального та дистального епіфізів стегнової кістки в першій групі становило відповідно 20, 10 та 4 випадки з 34 хворих, а в другій групі, де ураження стегнової кістки мало місце у 23 хворих,

відповідно – 15, 7 та 1 випадок. Таким чином, ускладнення більше всього слід чекати в кульшовому та колінному суглобах.

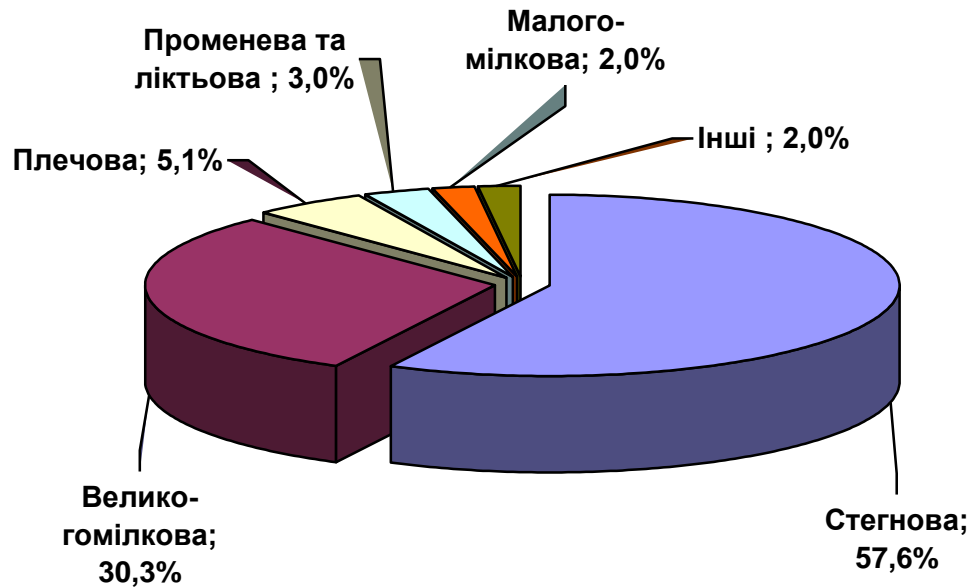


Рис. 5.1. Локалізація вогнищ запалення у пролікованих дітей, хворих на МЕО.

Таблиця 5.1

Розподіл локалізацій патологічного процесу у хворих по групах (абс., %)

Групи	Локалізація патологічного процесу в кістках					
	Стегнова	Велико-гомількова	Плечова	Променева та ліктьова	Малого-мілкова	Інші
I група (n=67)	34 (50,7%)*	21 (31,3%)	5 (7,5%)	3 (4,5%)	2 (3,0%)	2 (3,0%)
II група (n=32)	23 (71,9%)	9 (28,1%)	–	–	–	–
Разом (n=99)	57 (57,6%)	30 (30,3%)	5 (5,1%)	3 (3,0%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з II групою.

За літературними даними та протоколом лікування хворих на гематогенний остеомієліт і, зокрема на МЕО, антибактеріальними

препаратами вибору на догоспітальному та госпітальному етапах є цефалоспорины 2-го та 3-го поколінь, а за наявності ускладнень – комбінації антибактеріальних препаратів широкого спектра дії зі зміною їх кожні 10–14 днів у разі ефективності та проведенням 2–3 курсів лікування ними [51, 55, 94, 95, 99, 100, 101, 102, 103, 108, 114, 128, 135].

За розробленою методикою для базової антибактеріальної терапії у 32 клінічних випадках нами використовувався препарат «Сульбактомакс», який вводили дітям у добовій дозі 75 мг/кг протягом 7–14 днів (цефтріаксону 50 мг/кг та сульбактаму 25 мг/кг). Крім того, лікувальні схеми включали призначення пробіотиків, антигістамінних препаратів, іммобілізацію ураженого сегмента кінцівки в гіпсовій лонгеті, фізіотерапевтичні процедури, місцеве застосування аплікацій з димексидом (1:5) на уражений суглоб, санацію вогнищ інфекції (пупкова ранка, попрілости, садна тощо) розчином октенісепту (октенідину дигідрохлорид), що дозволяло досягти стабілізації процесу, регресу запальних змін у суглобі, попередити деструкцію кісткової тканини та сприяти її відновленню. Курс лікування складав від 7 до 14 днів.

Слід зазначити, що хворі II групи не потребували повторних курсів лікування антибіотиками внаслідок регресу запальних змін, що передбачено протоколом МОЗ України. Водночас 17 хворих контрольної групи (25,4%) потребували проведення повторних курсів лікування антибактеріальними препаратами ($p < 0,01$ порівняно з II групою). Це беззаперечно вказує на перевагу розробленої методики (рис. 5.2).

За даними різних авторів немає однозначного підходу до визначення показань до хірургічного лікування артритів при МЕО [6, 18, 20, 30, 32, 40, 43, 71, 81, 96, 110, 117, 122, 140].

За умов використання розробленої методики діагностики та лікування при УЗ-дослідженні випіт у порожнині суглоба визначався з перших днів у всіх дітей, за якими спостерігали. Потовщення капсули суглоба проявлялось на 3-тю – 5-ту добу від початку захворювання,

періостальна реакція з'являлась на 4-ту – 6-ту добу. У 16 (50%) дітей були зміни в структурі епіфізу у вигляді фрагментації. УЗ-дослідження проводили з інтервалом 2–3 доби, в залежності від перебігу захворювання. Чотири дитини з цього контингенту хворих (12,5%) у результаті наявності затьоків рідини в м'які тканини, котрі визначені під час УЗД, були прооперовані – виконано хірургічне втручання: розкриття гнояків. У 5 дітей з клінікою гнійного артриту виконували хірургічні маніпуляції: пункції суглобів (відповідно 3 пункції колінного, 1 – кульшового та 1 – гомілковостопного суглобів). Тільки у 2 з цих випадків (1 колінний та 1 гомілковостопний) був отриманий гній, у інших 3 – серозна рідина.

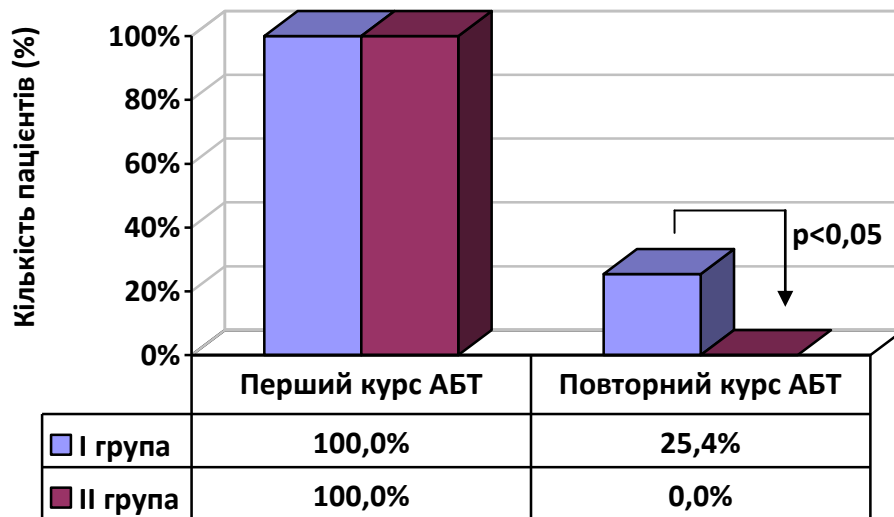


Рис. 5.2. Частота призначення курсів антибактеріальної терапії (АБТ) при застосуванні стандартної (I група) та власної (II група) методик лікування МЕО.

Для санації порожнини суглоба використовували октенідину дигідрохлорид. Пункцію проводили з двох точок, препарат вводився через одну пункційну голку, а через іншу – виводився разом з патогенним вмістом, що запобігало перерозтягненню капсули суглоба. При виконанні раціональної антибактеріальної терапії з супровідним лікуванням до 7-ї – 10-ї доби значно зменшувався обсяг випоту в суглобі.

Перевагою методу санації суглобів октенідину дигідрохлоридом у

розведенні 1:4 слід вважати також і те, що повторних пункцій суглоба хворі не потребували, внаслідок ефективної санації вогнища запалення антисептиком.

Обов'язковою методикою у лікуванні МЕО вважаємо раціональну іммобілізацію [72], як метод профілактики ортопедичних ускладнень. Особливих відмінностей іммобілізація при лікуванні як за стандартною, так і за розробленою методикою, не має. Гіпсову іммобілізацію ми використовували протягом перших двох або трьох тижнів гострого періоду, в залежності від наявних порушень з боку структури кістки, в подальшому переходячі на корегувальні ортопедичні прилади та шини в залежності від індивідуальних особливостей пацієнта.

Таким чином, запропоновані методи ранньої діагностики і лікування МЕО у дітей допоможуть покращити кінцеві результати лікування остеомієліту при зниженні ризику виникнення ускладнень, рецидивів та ортопедичних наслідків хвороби, що в подальшому сприятиме зниженню кількості ортопедичних наслідків серед контингенту хворих на МЕО, котрі призводять до інвалідизації.

Доцільно буде продемонструвати рентгенограми хворого Б., який переніс токсико-септичну форму метаепіфізарного остеомієліту правої великогомілкової кістки у періоді новонародженості. На рентгенограмах (рис. 5.3 А, Б, В, Г) показана динаміка запального процесу з порушенням цілісності проксимального метаепіфізу гомілкової кістки, котра в подальшому (рис. 5.3 Г) призвела до раннього вкорочення кінцівки.

5.2 Визначення обсягу методів реабілітації

З метою визначення обсягу методів реабілітації ми звернулися до контингенту осіб (53 респонденти), котрі перебували на лікуванні до 20 років тому з вираженими ускладненнями та наслідками метаепіфізарного

остеомієліту. Дослідження проводилось методом анкетування за спеціально розробленою анкетой (додаток А).

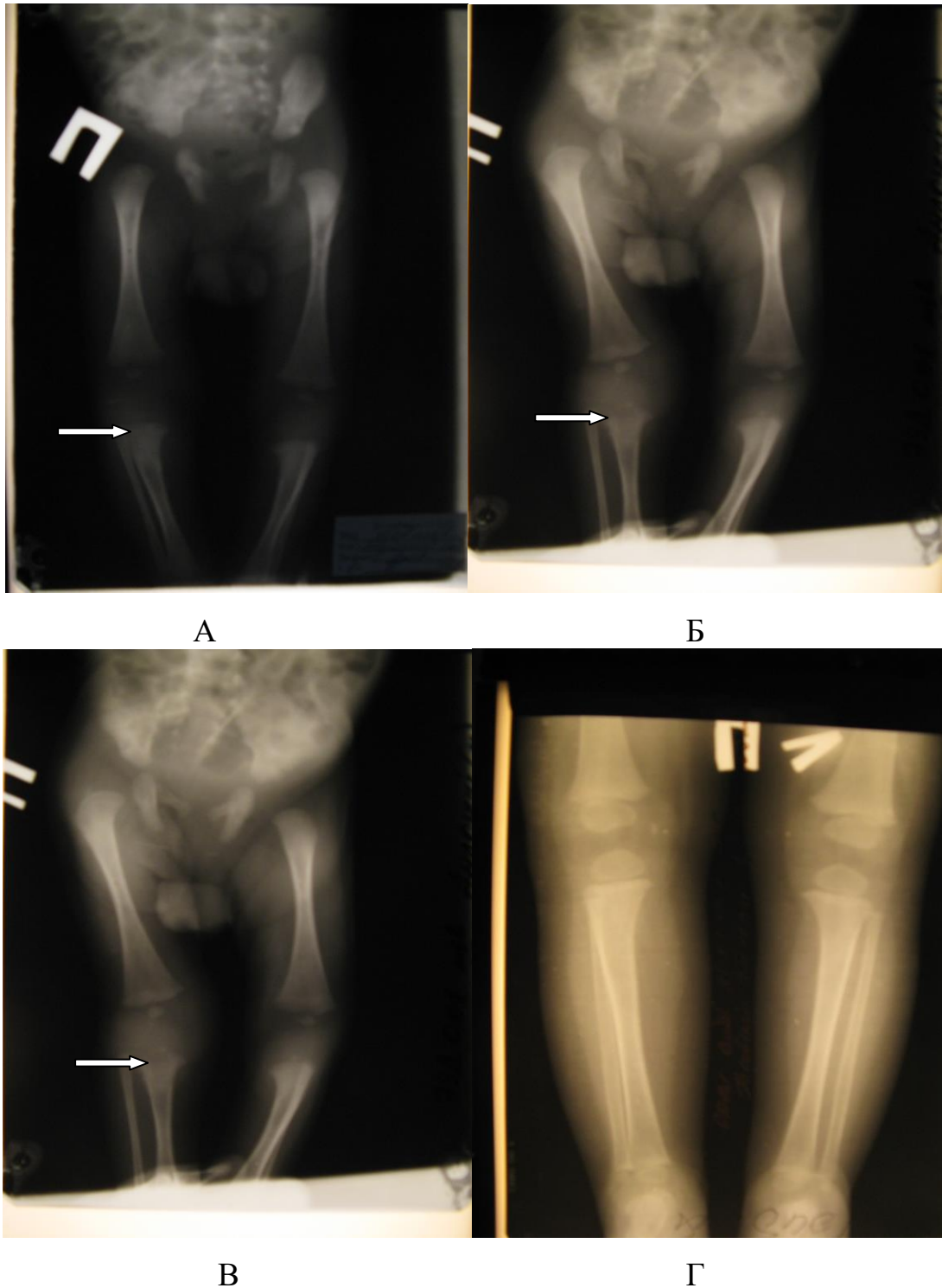


Рис. 5.3. Рентгенограми хворого А, вік 3 міс. (історія хвороби № 2935) та в 2 роки: А,Б - Деструкція в зоні проксимального епіфізу великогомілкової кістки в динаміці; В – деструкція в зоні проксимального епіфізу великогомілкової кістки, Г – вкорочення правої гомілки за рахунок великогомілкової кістки.

Проведену реабілітацію в дитячому віці й пізніше респонденти оцінили як недостатню (табл. 5.2). Із них 28 (52,8%) осіб взагалі ніякого лікування після виписки зі стаціонару в поліклініці не отримували, стаціонарне лікування проводилось тільки 11 (20,8%) респондентам, санаторно-курортне лікування отримували лише 13 (24,5%) осіб.

Таблиця 5.2

Реабілітація основного захворювання у респондентів

Періодичність спостереження та лікування	У поліклініці		У стаціонарі		Санаторно-курортне	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–2 рази на рік	9	17,0	2	3,8	4	7,6
2–3 рази на рік	5	9,4	1	1,9	–	–
3–4 рази на рік	2	3,8	–	–	–	–
1 раз у декілька років	3	5,7	–	–	4	7,6
Не змогли вказати строки	6	11,3	8	15,1	5	9,4
Не лікувались	28	52,8	42	79,2	40	75,5
Загалом	53	100	53	100	53	100

На головне питання анкети – як захворювання вплинуло на реалізацію життєвих планів, 8 респондентів (15,1%) відповіли, що остеомієліт перекреслив усі життєві плани (табл. 5.3). Такий висновок дещо частіше робили пацієнти чоловічої статі – 18,2% проти 10% ($p > 0,05$). Для наглядності результатів наводиться діаграма (рис. 5.4).

Основний висновок проведеного дослідження – це недостатня та безсистемна медична реабілітація, що було визначено при вивченні амбулаторних карт пацієнтів. Жоден із опитаних не звертався за допомогою до психологів.

Таблиця 5.3

**Розподіл відповідей респондентів у залежності від статі та реалізації
життєвих планів**

Реалізація планів	Стать				Загалом	
	чоловіча		жіноча		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Захворювання не відобразилося	18	54,6	9	45,0	27	51,0
Втілив плани	7	21,2	5	25,0	12	22,6
Втілив плани адекватно захворюванню	2	6,0	4	20,0	6	11,3
Захворювання перекреслило плани	6	18,2	2	10,0	8	15,1
Загалом	33	100	20	100	53	100

Примітка. Різниця між розподілами відповідей респондентів за статтю недостовірною з $p=0,393$, $\chi^2=2,99$.

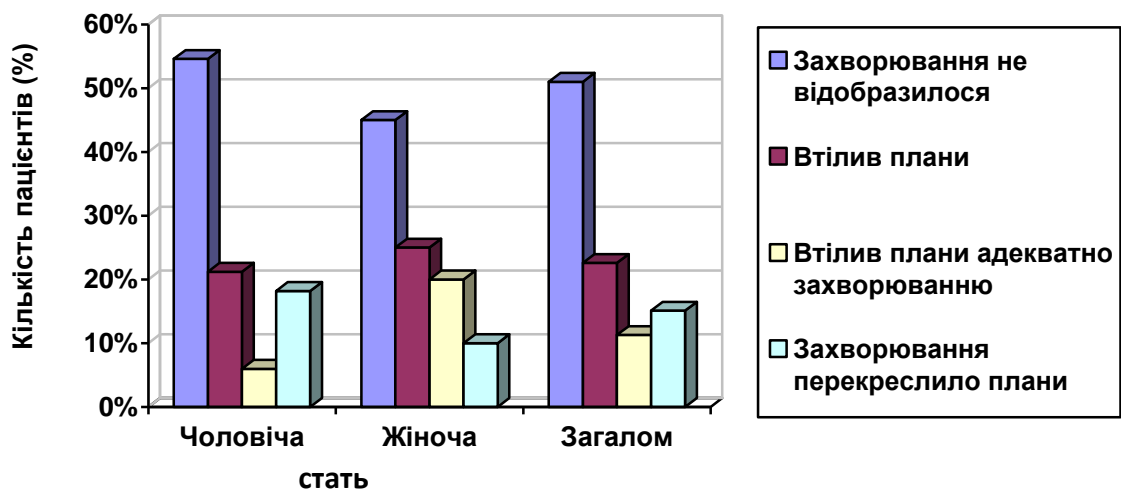


Рис. 5.4. Графічне відображення реалізації життєвих планів хворих, які перенесли МЕО.

Враховуючи вищезгадане, реабілітація хворих повинна розпочинатися в гострому періоді, під час лікування ускладнень, корегування наслідків. Психологічна адаптація особливо необхідна при наявності погано і тривало корегуємого стану дискомфорту.

З урахуванням результатів дослідження, у теперішній час усім дітям, які надходять до клініки з діагнозом метаепіфізарний остеомієліт, проводиться комплексне лікування, яке дозволяє у 93% пацієнтів повністю купірувати запальний процес. Хворий проходить курс стаціонарного лікування протягом 10–14 днів, після чого в умовах поліклініки виконується загальнозміцнююча терапія та динамічне спостереження до 2 місяців. Потім в умовах клініки оцінюється патологічний процес у кістці, проводиться корекція іммобілізації, при необхідності – протирецидивне лікування (рис. 5.5 А, Б). Через 4–6 місяців після купірування гострого процесу або пізніше, практично усім дітям у залежності від віку (з настанням трьох років) рекомендується проводити лікування в санаторіях кістково-суглобового профілю. Головними показаннями до санаторно-курортного лікування ми вважаємо порушення кісткової структури, котре призводить до ортопедичних ускладнень та наслідків, спричиняючих інвалідизацію. Протягом 2 років дитина перебуває під наглядом дитячого хірурга та ортопеда поліклініки. Одужання пацієнта оцінюється не тільки по відновленню форми та функції кінцівок, загальному стану, але, найголовніше – по відновленню структури кістки. Нагляд за пацієнтом, лікування ймовірних наслідків захворювання надалі повинен проводити ортопед-травматолог.

Із 2005 року дітям, які перенесли метаепіфізарний остеомієліт, у поліклініці ОДКЛ допомагає адаптуватися в суспільстві психолог. Робота психолога проводиться з дітьми, у котрих спостерігались ортопедичні наслідки МЕО, що дозволяє підготувати дитину до життя та праці з урахуванням цих наслідків.



А



Б

Рис. 5.5. Дитина 3-х років, котра перенесла ГГО великогомілкової кістки в 4-и місячному віці: А. Осьова деформація кісток лівої гомілки; Б. Корекція осьової деформації кісток лівої гомілки у дитини 3 років.

Обрунтовуючи схему реабілітації хворих на МЕО, ми дотримувались того погляду, що МЕО – це гостре захворювання, яке потребує невідкладних медикаментозних та хірургічних втручань майже так, як і при гострому апендициті. А це, перш за все, зумовлює те, що всі зусилля треба направити на вогнище інфекції, ліквідацію збудника запалення, щоб не допустити деструкції кісткових структур та ушкодження хрящових поверхонь суглобів. В зв'язку з цим обсяг реабілітації ми доповнюємо сучасними питаннями абілітації, що означає систему лікувальних заходів, які попереджають і ліквідують патологічні стани у дітей раннього віку, хворих на МЕО.

Схема запропонованої медичної реабілітації відображена в графологічній структурі (рис. 5.6).



Рис. 5.6. Схема медичної реабілітації хворих, котрі перенесли МЕО.

Виходячи з вище переліченого обґрунтованими є наступні етапи реабілітації у дітей з МЕО: лікування МЕО в гострому періоді та диспансерне спостереження у хірурга та ортопеда протягом 2-х років (абілітація); відновлення структури і функцій ураженого сегменту кінцівки протягом росту пацієнта (диспансерне спостереження і корекція у

ортопеда); корекція наслідків перенесеного МЕО, котра внаслідок тяжких вад пов'язана насамперед з корекцією психологічного стану, що дозволить адаптуватися хворим в суспільстві (протягом життя у ортопеда та психолога).

5.3 Результати лікування та їх обговорення

Для оцінки результатів лікування хворих з вищезазначених групами були взяті ортопедичні ускладнення та наслідки, котрі за відсутності корекції можуть призвести до інвалідизації хворих на МЕО дітей. До них ми віднесли вкорочення кінцівки та формування дистензійного вивиху кульшового суглоба, котрий за відсутності корекції може стати патологічним.

У групі хворих з 67 дітей, котрі лікувалися за загальноприйнятою методикою в клініці, було зафіксовано 6 (9,0%) дистензійних вивихів кульшових суглобів та 12 (17,9%) випадків вкорочення кінцівок, які в подальшому потребували ортопедичної корекції.

Як ортопедичні ускладнення, з 32 хворих, котрі лікувалися в клініці за розробленою методикою, були зафіксовані 4 (12,5%) дистензійних вивихи кульшових суглобів, раннє вкорочення кінцівок на 1 та 1,5 см у 2 (6,25%) випадках, та 2 випадки відставання розвитку проксимальних епіфізів, котрі через термін 2–3 місяці сформувалися, що було досягнуто завдяки ранній діагностиці в 1-шу – 3-тю добу та раціональній антибактеріальній терапії.

Кількість ускладнень та наслідків у дітей, що перенесли МЕО, надані в таблиці 5.4.

Таким чином, завдяки веденню хворих за розробленою методикою, кількість ортопедичних ускладнень та наслідків МЕО було знижено на 8,15% з 26,9% до 18,75% ($p > 0,05$). Збільшення кількості дистензійного вивиху кульшового суглоба у групі, пролікованій за власною методикою,

пов'язано з більшою кількістю уражень стегнової кістки у порівнянні з контрольною групою (71,9% проти 50,7%; $p < 0,05$).

Таблиця 5.4

Ускладнення та наслідки МЕО у дітей тематичних груп (абс., %)

Ускладнення, наслідки МЕО	I група (n=67)	II група (n=32)	p між групами*
Дистензійний вивих	6 (9,0%)	4 (12,5%)	0,584
Вкорочення кінцівки	12 (17,9%)	2 (6,25%)	0,119
Загалом	18 (26,9%)	6 (18,75%)	0,378

Примітка. *p – значущість різниці між групами за критерієм χ^2

Клінічний приклад. Хвора Е., дівчинка (історія хвороби № 3424) перебувала на лікуванні в 1-му хірургічному відділенні КЗ «ДОДКЛ» з 24.03.12 до 03.04.12р. з діагнозом: метаепіфізарний остеомієліт проксимального відділу лівої великогомілкової кістки, катаральний артрит лівого колінного суглоба, попрілості в ділянці промежини, дисплазія кульшових суглобів, вроджена лівобічна м'язова кривошия. Надійшла в середньо-важкому стані, обумовленому явищами помірної інтоксикації, больовим синдромом. Після дообстеження було призначено сульбактомакс у добовій дозі 75 мг/кг 1 раз на добу внутрішньом'язово (курс лікування 10 діб) та супровідна терапія: кларітин, лінекс, обробка попрілостей розчином октенісепту, тубус-кварц на ліві гомілку та колінний суглоб, іммобілізація лівої нижньої кінцівки до середньої третини стегна. При ультразвуковому контролі даних за гнійний артрит не було, пункція колінного суглоба не проводилася. За час лікування больовий та інтоксикаційний синдроми купіровано, обсяг рухів у лівому колінному суглобі відновлено, хвора виписана в задовільному стані під спостереження хірурга і ортопеда за місцем проживання.

Таким чином, в групі з 67 дітей, пролікованих за стандартною методикою налічувалось 49 пацієнтів (73,1%), у яких не виникло наслідків

та ортопедичних ускладнень запального процесу, та 18 пацієнтів (26,9%), котрі мали ускладнення та наслідки у вигляді дистензійних вивихів кульшового суглоба та вкорочення кінцівки. В подальшому, з цих 18 хворих у 10 ускладнення коригувалися незадовільно. Таким чином, у відсотковому співвідношенні можна оцінити як добрі результати лікування у 49 хворих – 73,1%, як задовільні – у 8 хворих – 11,9%, та, відповідно, вважати незадовільними результат лікування 10 хворих – 15,0%. В групі з 32 дітей, пролікованих за розробленою методикою, налічувалось 26 пацієнтів без ортопедичних ускладнень та наслідків та 6 пацієнтів, котрі їх мали та які в подальшому були скориговані. Таким чином, серед цього контингенту хворих, результати лікування можна оцінити як добрі, відповідно, у 81,25%, а як задовільні – у 18,75% пацієнтів (між групами $p=0,05$; $\chi^2=3,8$). Результати лікування наведено в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Результати лікування хворих по групах (абс., %)

Групи	Результати лікування		
	Добрі	Задовільні	Незадовільні
I група (n=67)	49 (73,1%)	8 (11,9%)	10 (15,0%)*
II група (n=32)	26 (81,25%)	6 (18,75%)	–
Разом (n=99)	75 (75,8%)	14 (14,1%)	10 (10,1%)

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з II групою.

Таким чином, не виникає сумнівів, що купірування запального процесу в кістці у ранні строки запобігає ортопедичним наслідкам і ускладненням, що можуть призвести до інвалідності. Тільки діагностований та пролікований у ранні строки МЕО є вдалим початком абілітації цього контингенту хворих і може запобігти витрачання зайвих коштів на корегування їх стану, що надасть велику економічну ефективність.

У середньому тривалість перебування на стаціонарному лікуванні

скоротилася з $11,50 \pm 0,74$ до $9,03 \pm 0,92$ ліжко-днів ($p < 0,05$) (рис. 5.7).

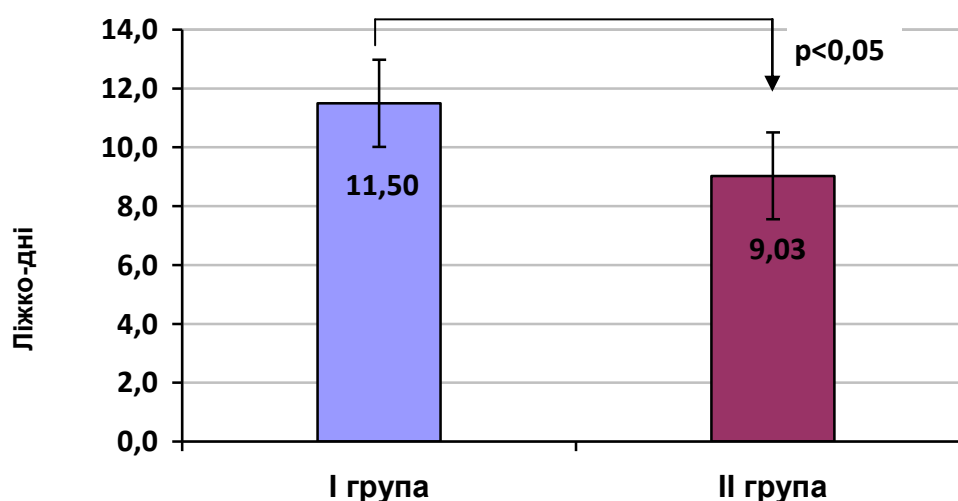


Рис. 5.7. Середня тривалість ліжко-днів у пролікованих хворих на МЕО.

Із наведеного вище, бачимо, що рання діагностика та раціональна парентеральна антибактеріальна терапія з місцевим використанням антисептиків, особливо тих, що здатні стимулювати репаративні процеси, зменшує кількість ортопедичних ускладнень та наслідків метаепіфізарного остеомієліту з 26,9% до 18,75%, кількість незадовільних результатів лікування – з 15,0% до 0%; спостереження за дітьми впродовж 2 років після гострого періоду гематогенного остеомієліту є профілактикою ортопедичних ускладнень і наслідків та допомагає своєчасно їх усунути; важливою є роль психолога в комплексі реабілітаційних заходів по підготовці до життєво-професійної адаптації в суспільстві.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Спираючись на літературні дані та дані власних досліджень у порівняльному аспекті, можна сформулювати новий погляд на завдання лікування та медичної реабілітації МЕО.

Метою дослідження було визначення пріоритетних методів діагностики, визначення раціонального впливу на вогнище запалення як парентерально – антибіотиками, так і місцево – антисептиками; визначення основних напрямків реабілітації.

Згідно літературним даним та протоколу лікування хворих на гематогенний остеомієліт і, зокрема на МЕО, з метою діагностики запального процесу обов'язково повинна виконуватися пункція ураженого суглоба, а контроль за динамікою запального процесу здійснюється за допомогою рентгенологічного методу [45, 60, 63, 72, 79, 83, 90, 98, 116, 121, 127].

З метою оцінки ефективності розробленого методу лікування було проаналізовано історії хвороб дітей, котрі лікувалися за звичною методикою (67 дітей) та за розробленою методикою (32 дитини). Останні надходили до стаціонару в ранні строки захворювання від кількох годин до третьої доби. Результати лікування хворих другої групи, котрим «Сульбактомакс» використано як базовий антибактеріальний препарат були кращими у порівнянні з хворими першої групи, що співпадає з результатами мультицентрового дослідження проведеного у 2010-2014 роках в Україні [74].

Усім хворим, котрі вперше надійшли до стаціонару з метаепіфізарним остеомієлітом із давністю захворювання до 3 діб пункції суглобів з діагностичною метою не проводилися, що також є відмінністю між хворими другої та першої груп. Стан суглобів контролювали за

допомогою ультразвукового дослідження (УЗД). При наявності ознак катарального артрити внаслідок ураження метаепіфізарної зони суглоба, а саме: розширення капсули суглобів, суглобових щілин, набряк та розпушення м'яких тканин у межах суглоба призначали консервативне лікування.

Беручи до уваги вищевказане, на етапі діагностики за розробленою методикою знижується травматизація м'яких тканин суглобів під час пункцій, які не були обґрунтованими у дітей з контрольної групи, а також знижується променеве навантаження на дитину під час контролю за динамікою запального процесу, що зменшує негативний вплив на зростаючий організм дитини під час цих етапів променевої діагностики.

За літературними даними результати лікування ускладнень та наслідків МЕО залежать від локалізації вогнища запалення [16, 46, 66, 72]. Як показало проведене дослідження, в патологічний процес найчастіше залучаються стегнова (57,6% випадків) і великогомілкова (30,1%) кістки, що не суперечить даним літератури. Слід зазначити, що серед дітей, пролікованих за загальноприйнятою методикою, (I група – 67 пацієнтів) ураження великогомілкової кістки відмічено у 21 (31,3%), а за власною методикою (II група – 32 пацієнти) – у 9 (28,1%) дітей ($p > 0,05$); ураження стегнової кістки у 34 (50,7%) і 23 (71,9%) дітей із I та II групи, відповідно ($p < 0,05$). Окрім цього, ураження проксимального, дистального та обох епіфізів стегнової кістки в першій групі становило відповідно 20, 10 та 4 випадки з 34 хворих, а в другій групі, де ураження стегнової кістки мало місце у 23 хворих, відповідно – 15, 7 та 1 випадок. Таким чином, ускладнення більше всього слід чекати в кульшовому та колінному суглобах, що також не суперечить даним різних авторів [43, 72, 96, 110, 118].

Основним важелем впливу на збудники МЕО, відповідно вищезазначеному, є антибактеріальна терапія. Загальновідомо, що до початку 1930-х років у світі не існувало препарату, котрий був би здатним

боротися з бактеріальними інфекціями. Згодом, після винайдення антибіотиків, у боротьбі з ними було досягнуто значних успіхів. Однак, неконтрольоване використання цих препаратів призвело до формування антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів – збудників хірургічних інфекцій [74].

В останні роки в літературі все частіше повідомляється про резистентність до β -лактамних антибіотиків, а також про виявлення патогенних мікроорганізмів, стійких до всіх антибактеріальних препаратів (Березняков І.Г., 2012). За даними результатів досліджень (Салманов А.Г., 2015) встановлено, що комбінація сульбактаму з цефтриаксоном потенціює антибактеріальну активність проти *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* та *K. Pneumonia* [74].

За літературними даними використання цефтриаксону і сульбактаму, поєднаних в препараті «Сульбактомакс» проти інфекцій, котрі спричинені переліченою мікробною флорою, забезпечує більший терапевтичний ефект, ніж монотерапія цефтриаксоном [74].

За даними літератури та протоколом лікування хворих на гематогенний остеомієліт і, зокрема на МЕО, антибактеріальними препаратами вибору на догоспітальному та госпітальному етапах є цефалоспорины 2-го та 3-го поколінь, а за наявності ускладнень – комбінації антибактеріальних препаратів широкого спектра дії зі зміною їх кожні 10–14 днів у разі ефективності та проведенням 2–3 курсів лікування ними [11, 14, 31, 56, 57, 66, 72, 76, 79, 94, 95, 99, 100, 112, 114, 120, 126, 128, 142].

За розробленою методикою для базової антибактеріальної терапії у 32 клінічних випадках ми використали препарат «Сульбактомакс», який вводили хворим дітям у добовій дозі 75 мг/кг протягом 7–14 днів (цефтриаксону 50 мг/кг та сульбактаму 25 мг/кг). Лікувальні схеми, крім використання антибактеріальних препаратів, включали пробіотики,

антигістамінні препарати, іммобілізацію ураженого сегмента кінцівки в гіпсовій лонгеті, фізіотерапевтичні процедури, місцево застосовувались аплікації з димексидом (1:5) на уражений суглоб, санація вогнищ інфекції (пупкова ранка, попрілості, садна тощо) розчином октенідину дигідрохлориду, що дозволяло досягти стабілізації процесу, регресу запальних змін в ураженому суглобі, попередити деструкцію кісткової тканини та сприяти її відновленню. Курс лікування за розробленою методикою складав $9,03 \pm 0,92$ ліжко-днів, тоді як у хворих пролікованих за протоколом – $11,50 \pm 0,74$ ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що хворі II групи не потребували повторних курсів лікування антибіотиками внаслідок поліпшення стану в результаті регресу запальних змін, що передбачає протокол МОЗ України. В той же час 17 хворих контрольної групи (25,4%) потребували проведення повторних курсів лікування антибактеріальними препаратами в результаті продовження перебігу запального процесу в уражених ділянках опорно-рухового апарату ($p < 0,01$ порівняно з II групою). Отриманий результат беззаперечно вказує на перевагу розробленої методики.

Дані багатьох авторів свідчать про те, що донині відсутній однозначний підхід до визначення показань до хірургічного лікування артритів при МЕО [30, 39, 43, 45, 92, 96, 109, 180].

При використанні розробленої методики діагностики та лікування при УЗ-дослідженні випіт у порожнинах уражених суглобів визначався з перших днів у всіх хворих на МЕО дітей, за якими вели спостереження. Потовщення капсули суглоба проявлялось на 3-тю – 5-ту добу від початку захворювання, періостальна реакція з'являлась на 4-ту – 6-ту добу. У 16 з 32 дітей (50%) спостерігалась фрагментація епіфізу в вогнищі інфекції. Ультразвукове дослідження проводили з інтервалом 2–3 доби, в залежності від перебігу захворювання. Чотири дитини з цього контингенту хворих (12,5%) у результаті наявності затьоків рідини в м'які тканини, котрі визначалися під час виконання УЗД, були прооперовані – виконано

хірургічне втручання: розкриття гнояків. У п'яти дітей з клінікою гнійного артрити виконували хірургічні маніпуляції: пункції суглобів (відповідно 3 пункції колінного, 1 – кульшового та 1 – гомілковостопного суглобів). Тільки у 2 з цих випадків (1 колінний та 1 гомілковостопний) був отриманий гній, у інших 3 – серозна рідина.

В даній роботі, на основі отриманих результатів з вивчення впливу октенідину дигідрохлориду (взятого в різних розведеннях) на тканини колінного суглоба білих, було встановлено, що він не чинить токсичної дії на суглобовий хрящ і синовіальну оболонку суглоба, а також інші компоненти суглоба, є бактерицидно ефективним при розведенні 1:4. Використання препарату в розведенні 1:4 не викликало запальних змін у тканинах суглобів лабораторних тварин, що дозволило рекомендувати його використання при лікуванні гнійно-запальних захворювань опорно-рухового апарату зростаючого організму. До проведення дослідження літературні дані, щодо проведення аналогічних досліджень октенідину дигідрохлориду були відсутніми. Крім того, за даними літератури, дія октенідину дигідрохлориду як додаткового стимулятора гранулювання та реепітелізації, відсутність в уражених ділянках при застосуванні препарату запальних реакцій, причину яких можна віднести на рахунок впливу препарату, та доведена фармакологами імуномодуюча дія, надає препарату перевагу перед іншими антисептиками, котрі можна використовувати для санації вогнищ запалення опорно-рухового апарату в зростаючому організмі [59].

Проведені дослідження довели безпечність використання для санації порожнини суглоба антисептика місцевої дії октенідину дигідрохлориду. За інструкцією до препарату немає чітких вказівок на те в якій концентрації і за якою методикою його можна використовувати при санації порожнин суглобів. В роботі використана наступна методика: пункція проводилась з двох точок, препарат вводився через одну пункційну голку, а через іншу, введену поруч – виводився разом з

патогенним вмістом порожнини суглобу, що запобігає перерозтягненню капсули суглоба. При виконанні раціональної антибактеріальної терапії з супровідним лікуванням до 7-ї – 10-ї доби значно зменшувався обсяг випоту в суглобі.

Перевага методу санації суглобів октенідину дигідрохлоридом у розведенні 1:4 міститься ще і у тому, що повторних пункцій суглоба хворі не потребували, в результаті ефективної санації вогнища запалення антисептиком.

Задля проведення оцінки результатів лікування хворих на МЕО з вищезазначених груп нами взяті ортопедичні ускладнення та наслідки, котрі за відсутності корекції з високою ймовірністю можуть призвести до інвалідизації пацієнтів хворих на МЕО. До них нами віднесено вкорочення кінцівки та формування дистензійного вивиху кульшового суглоба, котрий за відсутності корекції може стати патологічним та призвести в подальшому до багатьох ортопедичних наслідків перенесеної хвороби [56, 72].

У групі пацієнтів з 67 дітей, котрі лікувалися за загальноприйнятою методикою в клініці, було зафіксовано 6 (9,0%) дистензійних вивихів кульшових суглобів та 12 (17,9%) випадків вкорочення кінцівок, які в подальшому потребували ортопедичної корекції.

З 32 хворих, котрі лікувалися в клініці за розробленою методикою, як ортопедичні ускладнення були зафіксовані 4 (12,5%) дистензійних вивихи кульшових суглобів, раннє вкорочення кінцівок на 1 та 1,5 см у 2 (6,25%) випадках. Також мали місце 2 випадки відставання розвитку проксимальних епіфізів, котрі через термін 2–3 місяці сформувалися, що було досягнуто завдяки ранній діагностиці в 1-шу – 3-тю добу та раціональній антибактеріальній терапії, котра призвела до ліквідації вогнища запалення.

Аналізуючи дані дослідження, видно, що завдяки веденню хворих за розробленою методикою, кількість ортопедичних ускладнень та наслідків

МЕО було знижено на 8,15% з 26,9% до 18,75% ($p > 0,05$). Висока кількість дистензійного вивиху кульшового суглоба у групі, пролікованій за власною методикою, пов'язана з більшою кількістю уражень стегнової кістки у порівнянні з контрольною групою (71,9% проти 50,7%; $p < 0,05$).

Таким чином, в групі з 67 дітей, пролікованих за стандартною методикою, у яких не виникло наслідків та ортопедичних ускладнень запального процесу налічувалось 49 пацієнтів (73,1%), та 18 хворих (26,9%), котрі мали ускладнення та наслідки у вигляді вкорочення кінцівки та дистензійного вивиху кульшового суглоба. В подальшому, з цих 18 – у 10 хворих ускладнення корегувалися незадовільно. Спираючись на ці дані, у відсотковому співвідношенні можна оцінити результати лікування як добрі у 49 хворих – 73,1%, як задовільні – у 8 хворих – 12,0%, та, відповідно, вважати незадовільними результат лікування 10 хворих – 15,0%. В групі з 32 хворих, пролікованих за розробленою методикою, налічувалось 26 пацієнтів без ортопедичних ускладнень та наслідків та 6 пацієнтів, у котрих вони мали місце, та які в подальшому були скориговані. Зважаючи на це, серед цього контингенту хворих, результати лікування можна оцінити як добрі, відповідно, у 81,25%, а як задовільні – у 18,75% пацієнтів (статистично між групами $p=0,05$; $\chi^2=3,8$).

Враховуючи отримані результати, не виникає сумнівів, що купірування запального процесу в кістці у ранні строки дозволяє запобігти ортопедичним наслідкам і ускладненням, котрі можуть призводити до інвалідності серед хворих на МЕО. Тільки своєчасно діагностована та пролікована у ранні строки дитина хвора на МЕО може вважатися пацієнтом з вдалим початком абілітації серед цього контингенту хворих і в подальшому це дозволить запобігти витрачання зайвих коштів на корегування її стану, що надасть велику економічну ефективність.

У середньому тривалість перебування на стаціонарному лікуванні серед хворих на МЕО у групах порівняння скоротилася з $11,50 \pm 0,74$ до $9,03 \pm 0,92$ ліжко-днів ($p < 0,05$).

Із наведеного вище, бачимо, що рання діагностика та раціональна парентеральна антибактеріальна терапія з місцевим використанням антисептиків, особливо тих, що здатні стимулювати репаративні процеси, зменшує кількість ортопедичних ускладнень та наслідків метаепіфізарного остеомієліту з 26,9% до 18,75%, кількість незадовільних результатів лікування – з 15,0% до 0%;

Обов'язково у лікуванні МЕО використовували іммобілізацію уражених сегментів кінцівок [72], як метод профілактики ортопедичних ускладнень та подальших наслідків перенесеної хвороби. Відмінностей в іммобілізації при лікуванні як за стандартною, так і за розробленою методикою, не існувало. Гіпсову іммобілізацію ми використовували протягом перших двох-трьох тижнів гострого періоду, в залежності від наявних порушень з боку структури кістки, в подальшому переходячи на корегувальні ортопедичні прилади та шини в залежності від індивідуальних особливостей пацієнта.

Таким чином, в роботі доведено, що запропоновані методи ранньої діагностики і лікування МЕО у дітей допомагають покращити кінцеві результати лікування остеомієліту внаслідок зниження ризику виникнення ускладнень, рецидивів та ортопедичних наслідків хвороби, що в подальшому буде сприяти зниженню кількості ортопедичних наслідків серед контингенту хворих на МЕО, котрі призводять до інвалідизації.

На сьогоднішній день немає однієї точки зору щодо питання медичної реабілітації хворих, котрі перенесли метаепіфізарний остеомієліт. Контингент осіб (53 респонденти), котрі перебували на лікуванні до 20 років тому з вираженими ускладненнями та наслідками метаепіфізарного остеомієліту досліджено з метою визначення обсягу методів проведеної реабілітації. Дослідження проводилось методом анкетування.

Проведену їм реабілітацію в дитячому віці й пізніше респонденти оцінили як недостатню. Із них 28 (52,8%) осіб взагалі ніякого лікування

після виписки зі стаціонару в поліклініці не отримували, стаціонарне лікування проводилось тільки 11 (20,8%) респондентам, санаторно-курортне лікування отримували лише 13 (24,5%) осіб.

На питання анкети – як захворювання вплинуло на реалізацію життєвих планів, 8 респондентів (15,1%) відповіли, що остеомієліт перекреслив усі життєві плани. Такий висновок частіше робили пацієнти чоловічої статі – 18,2% на відміну від жіночої 10% ($p > 0,05$).

Основним висновком проведеного дослідження слід вважати, що медична реабілітація проводилась в недостатньому обсязі та безсистемно. Це було визначено при вивченні амбулаторних карт пацієнтів, котрі перенесли МЕО. За допомогою до психологів не звертався жоден із респондентів.

Враховуючи вищенаведені результати дослідження, реабілітація хворих на МЕО повинна розпочинатися в гострому періоді, під час лікування ускладнень та корегування наслідків запального процесу. Психологічна адаптація є дуже важливим заходом та необхідна при наявності погано і тривало нескорегованого стану дискомфорту.

Враховуючи результати дослідження, у теперішній час усім пацієнтам, які надходять до стаціонару з діагнозом метаепіфізарний остеомієліт, проводиться комплексне лікування, яке призводить до повного купірування запального процесу у 93% хворих. Пацієнт протягом 10–14 днів проходить курс стаціонарного лікування, після чого в поліклінічних умовах виконується загальнозміцнююча терапія та динамічне спостереження до 2 місяців. Потім ми оцінюємо патологічний процес у кістці в умовах клініки, проводимо корекцію іммобілізації, за наявності ознак запалення в ураженому сегменті опорно-рухового апарату в стаціонарних умовах проводимо протирецидивне лікування. Усім дітям з настанням трьох років через 4–6 місяців після купірування гострого процесу або пізніше, рекомендується проводити лікування в санаторіях кістково-суглобового профілю. Показаннями до санаторно-курортного

лікування ми вважаємо порушення кісткової структури, котре призводить до ортопедичних ускладнень та наслідків, спричиняючих інвалідизацію, що не відрізняється від думки більшості авторів [10, 11, 16, 22, 28, 37, 38, 42, 44, 67, 70, 72, 85,]. Протягом 2 років дитина перебуває під наглядом дитячого хірурга та ортопеда поліклініки, але ми вважаємо за доцільне спостереження за дитиною у ортопеда протягом усього періоду росту.

В основу обґрунтування схеми медичної реабілітації хворих на МЕО, ми дотримувались погляду, що МЕО являє собою гостре захворювання, котре потребує ранньої діагностики, невідкладних медикаментозних та хірургічних втручань майже так, як і при гострому апендициті. Перш за все, це зумовлює те, що всі зусилля треба направляти на вогнище інфекції, ліквідувати збудника запалення, для запобігання деструкції кісткових структур та ушкодження хрящових поверхонь суглобів, а найголовніше – росткової зони. В зв'язку з цим медична реабілітація повинна бути доповнена сучасними питаннями абілітації, котра означає систему лікувальних заходів, які попереджають і ліквіднують патологічні стани у дітей раннього віку, хворих на МЕО.

Виходячи з вищевикладеного обґрунтованими є наступні етапи медичної реабілітації у дітей з МЕО: лікування МЕО в гострому періоді та диспансерне спостереження у хірурга та ортопеда поліклініки протягом 2-х років (абілітація); заходи націлені на відновлення структури і функцій ураженого сегменту кінцівки протягом росту пацієнта (диспансерне спостереження і корекція у ортопеда); комплекс заходів, направлених на корекцію наслідків перенесеного МЕО, котрий внаслідок тяжких вад пов'язаний насамперед з корекцією психологічного стану, що дозволить адаптуватися хворим в суспільстві (протягом життя у ортопеда та психолога).

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подане теоретичне узагальнення та запропоноване нове вирішення науково-практичного завдання підвищення ефективності лікування, діагностики та медичної реабілітації дітей, хворих на метаепіфізарний остеомієліт, шляхом експериментального дослідження впливу на опорно-руховий апарат зростаючого організму октенідину дигідрохлориду, визначення сонографічних ознак запалення та порівняння результатів діагностики та лікування двох груп хворих (за стандартною та за розробленою власною методикою), а також ретроспективного аналізу амбулаторних карт та анкетування хворих, котрі перенесли захворювання 15-20 років потому.

1. Своєчасно діагностований та ефективно пролікований метаепіфізарний остеомієліт внаслідок купірування запального процесу в кістці у ранні строки запобігає ортопедичним наслідкам і ускладненням, що можуть призвести до інвалідності. Тільки діагностований та пролікований у ранні строки МЕО є вдалим початком абілітації цього контингенту хворих.

2. З вогнищ запалення та вхідних воріт інфекції у дітей, хворих на МЕО, виділено збудники, серед яких *St. aureus* (53%), *St. epidermidis* (18%), *St. haemolyticus* (13,5%) та інші, які виявилися найбільш чутливими до препарату на основі октенідину дигідрохлориду при місцевому застосуванні як антисептика.

3. Застосування антисептика для санації вогнищ запалення при МЕО обґрунтовано в експерименті. Встановлено, що використання октенідину дигідрохлориду в розведенні 1:4 з водою для ін'єкцій не викликає запальних змін у тканинах суглобів та сприяє відновленню хрящової тканини. Кількість хондроцитів, товщина синовіального шару капсули суглоба, рефракція ГАГ в експерименті при промиванні суглоба в цьому розведенні через 12 годин становила відповідно $118,5 \pm 20,8$

($p > 0,05$), $9,3 \pm 0,8$ мкм ($p > 0,05$), $20,1 \pm 1,5$ нм ($p > 0,05$), що не відрізнялося від показників контрольної групи та інтактних тварин.

4. Першочерговим методом ранньої діагностики метаепіфізарного остеомієліту у дітей є ультразвукове дослідження суглобів, м'яких та кісткових тканин лінійними датчиками 3,5-7,5 МГц у першу - третю добу від початку захворювання, рентгенологічний метод слід використовувати у випадках травматичного ушкодження в анамнезі. Лікування за допомогою адаптованих до кісткової тканини захищених антибактеріальних препаратів дає змогу проводити антибіотикотерапію при МЕО одним курсом та знизити кількість ортопедичних ускладнень до 18,75% ($p > 0,05$).

5. Рання діагностика та лікування за розробленими методиками сприяють зменшенню кількості ускладнень при МЕО з 26,9% у дітей, котрим проведено протокольне лікування, до 18,75% у групі, пролікованій за розробленою методикою, кількості незадовільних результатів лікування – з 15,0% до 0%, і тривалості перебування на стаціонарному лікуванні – з $11,50 \pm 0,74$ до $9,03 \pm 0,92$ ліжко-днів ($p < 0,05$).

6. Етапи медичної реабілітації дітей з МЕО: своєчасна діагностика та лікування в гострому періоді; відновлення структури та функції ураженої кінцівки – унеможливають виникнення тяжких наслідків захворювання. Діти, котрі перенесли МЕО, потребують психологічної допомоги з метою соціальної адаптації та нагляду ортопеда увесь період росту з метою профілактики ортопедичних наслідків перенесеної хвороби.

7. Впровадження в загальну практику розроблених способів ранньої діагностики та лікування МЕО у дітей дає змогу покращити безпосередні результати лікування, що сприятиме зменшенню ускладнень та наслідків хвороби, які надалі можуть призводити до інвалідизації таких хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Однією з основних умов запобігання виникненню негативних наслідків МЕО у дітей є проведення діагностики та лікування цієї патології тільки у спеціалізованих центрах дитячими хірургами, які мають певний досвід роботи. Першочерговим методом діагностики МЕО та контролю за динамікою перебігу патологічного процесу слід вважати ультразвукове дослідження, а рентгенологічний метод використовувати лише в разі наявності травматичного ушкодження в анамнезі.

2. Лікування слід розпочинати захищеними антибактеріальними препаратами, адаптованими до кісткової тканини («Сульбактомакс»: цефтріаксону + сульбактаму) одним курсом. Для санації вогнищ запалення при МЕО, як антисептик, доцільно використовувати препарат на основі октенідину дигідрохлориду у розведенні 1:4 з водою для ін'єкцій, який має більш широкий спектр протимікробної дії порівняно з відомими антисептиками «Діоксидин» та «Бетадин», не викликає при промиванні уражень суглобових поверхонь та сприяє відновленню хрящової тканини.

3. Етапи медичної реабілітації дітей з МЕО: своєчасна діагностика та лікування в гострому періоді; відновлення структури та функції ураженої кінцівки, корекція наслідків перенесеного МЕО. Діти, що перенесли МЕО, повинні перебувати під диспансерним наглядом до завершення періоду росту для раннього виявлення та корекції ортопедичних наслідків перенесеної хвороби, а при інвалідизації обов'язковим є включення в комплекс реабілітаційних заходів психолога для життєво-професійної адаптації в суспільстві.

ДОДАТОК

Анкета фізичного та соціометричного обстеження осіб, котрі перенесли
метаепіфізарний остеомієліт

1. Прізвище, ім'я, по-батькові _____

2. Вік _____

3. Стать _____

4. Домашня адреса _____

а) місто _____

б) сільська місцевість _____

5. Освіта: _____

6. Місце роботи _____

характер праці _____

а) фізична;

б) інтелектуальна;

в) працівник творчого мистецтва;

г) військовослужбовець;

д) приватна трудова діяльність;

є) не працюю:

- тимчасово;

- постійно (внаслідок інвалідності та інших чинників, пов'язаних з перенесеним захворюванням, інша причина)

7. Особиста оцінка стану Вашого здоров'я

А) добре;

Б) погане;

В) дуже погане.

Наявність супутньої патології (немає, якщо є, то яка) _____

Чи є у Вас захворювання, що виникло за Вашим розсудом у зв'язку з перенесеним остеомієлітом? _____

1. Частота звернень за медичною допомогою в середньому за рік за основним захворюванням або його наслідками:

А) в поліклініку;

Б) в стаціонар;

В) санаторно-курортне лікування

9. Наявність фізичних вад:

А) не пов'язаних з перенесеним остеомієлітом;

Б) пов'язаних з перенесеним остеомієлітом (зазначити які):

1) помітні для оточуючих людей, які не порушують загальний стан та відношення до Вас оточуючих;

2) малопомітні, що не відбиваються на загальному стані;

3) помітні, що погіршують загальний стан і соціальну адаптацію;

4) скалічуючи

В) як давно виникли фізичні вади _____

Г) Ваше відношення до фізичних вад:

- змирилися

- спокійне, неприємна неминучість

- гнітюче, почуття зреченості

10. Чи погіршило захворювання Ваше спілкування з оточуючими:

А) ні

Б) так (як?) – обмежує коло знайомств

– коло знайомств обмежене родичами

11. Ваші відносини з протилежною статтю:

А) коло спілкування звичайне;

Б) захворювання не відображається на взаємовідносинах;

В) погіршує;

Г) різко обмежує

12. Чи реалізували Ви свої плани та бажання у зв'язку з перенесеним захворюванням (навчання, праця):

А) захворювання перекреслило всі мої плани;

Б) я реалізував (ла) свої плани;

В) ніяк не відобразилося;

Г) підібрав роботу (місце навчання) з урахуванням захворювання

13. Чи вплинуло перенесене захворювання на вибір професії:

- так (як)

- ні

- частково

14. Як часто вживаєте алкогольні напої:

А) не вживаю;

Б) вживаю рідко;

В) по святах;

Г) вживаю регулярно

15. Чи палите Ви?

- так

- ні

16. Чи є у Вашій родині хворі? На які захворювання?

А) спадкові хвороби;

Б) венеричні;

В) туберкульоз;

Г) онкологічні;

Д) інша патологія (вказати яка);

Є) східні з Вашим захворювання (остеомієліт);

17. Ваше матеріальне становище:

- незадовільне;

- задовільне;

- добре

18. Чи отримуєте Ви соціальну допомогу?

- так

- ні

19. Ваш вільний час:

А) вихідні дні

- регулярно;

- нерегулярно

Б) сам на сам; в родинному колі; в компанії;

В) Ваші захоплення:

- читання, відвідування театрів та інше;

- перегляд телепередач;

- пов'язані з активним відпочинком (охота, рибалка тощо);

- пасивний відпочинок (доміно, карти, шахи);

- вживання спиртних напоїв

20. Ви займаєтесь спортом?

- так

- ні

21. Займаєтесь Ви фізкультурою?

- так (регулярно, нерегулярно)

- ні

22. Характер харчування:

- добре

- задовільне

- незадовільне

23. Зміни в стані здоров'я за останні 3-5 років:

- покращення

- погіршення

- без змін

24. Ваш характер

- запальний, неврівноважений

- врівноважений

- спокійний

- меланхолічний

25. Ваше відношення до релігії

- невіруючий
- віруючий (яка релігія)
- релігійні заклади відвідую (час від часу; по святах; регулярно; релігія займає в моєму житті важливе місце)

26. Чи є вкорочення або подовження кінцівки

- немає
- є (см)

27. Функція кінцівки:

- повна;
- часткова;
- повністю відсутня

28. Об'єм ураженої ділянки кінцівки по відношенню до здорової кінцівки:

- збільшена в об'ємі (см)
- зменшення в об'ємі (см)
- не змінена

29. Рухи в суглобах:

1) вище розміщений суглоб

- повні
- обмежені
- різко обмежені
- відсутні

2) нижче розміщений суглоб

- повні
- обмежені
- різко обмежені
- відсутні

30. Дані останніх рентгенограм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Абаев Ю.К. Острофазные белки при остеомиелите и артритах у доношенных и недоношенных новорожденных / Абаев Ю.К., Аринчин В.Н., Телятицкий Н.И. // Детская хирургия. — 2007. - №6. - С. 32-35.
2. Абаев Ю.К. Пренатальный остеомиелит // Детская хирургия. 2005. - №3. - С. 53-54.
3. Абаев Ю.К. Остеомиелит у недоношенных детей / Абаев Ю.К., Кепеть В.А., Телятицкий Н.И. // Детская хирургия. 2008. - №2. - С. 39-42.
4. Абаев Ю.К. Гнойная хирургия детского возраста : меняющиеся перспективы / Ю.К. Абаев, А.А. Адарченко, М.М. Зафранская // Детская хирургия. - 2004. - № 6. - С. 4-7.
5. Абаев Ю.К. Клиническая оценка периферического кровообращения у новорожденных при остеомиелите / Ю.К.Абаев, Е.Ю. Проценко, В.Н. Аринчин // Детская хирургия. - 2004.- № 1. - С. 10-13.
6. Абушкин И.А. Ранняя неинвазивная диагностика острого гематогенного остеомиелита у детей / И.А. Абушкин, В.А. Привалов, И. Крочек // Детская хирургия.- 2003. -№ 1. - с. 31-33.
7. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. / Г.Г. Автандилов // Руководство.- М.: Медицина, 1990.- 384 с.
8. Акжигитов Г.Н., Гематогенный остеомиелит / Г.Н. Акжигитов, Я.Б. Юдин. - М.: Медицина, 1998. - 288 с.
9. Бажукова Т.А. Этиологическая значимость грибов рода *Candida* при гнойно-септических заболеваниях / Т.А. Бажукова // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. - 1997. - №3. - С. 101-102.
10. Баиров Г.А., Рошаль Л.М. Гнойная хирургия детей: Руководство для врачей / Г.А.Баиров, Л.М.Рошаль . - Л.: Медицина, 1991. - С. 212-238.
11. Барова Н.К. Острый гематогенный остеомиелит у детей (оптимизация диагностики и лечения) / Н.К. Барова, В.А Тараканов, А.Н. Луняка // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: IV Российский конгрессе детских хирургов - Москва, 2005. - С. 403-404.

12. Беляев М.К. К вопросу о выборе лечебной тактики при метафизарном остеомиелите у детей / М.К. Беляев, Ю.Д. Прокопенко, К.К. Федоров // Дет. хир. - 2007. - № 4. - С. 27-29.
13. Боднар Б.М.. Диференційна діагностика гострого гематогенного остеомиеліту у дітей в ранні строки захворювання / Б.М. Боднар, В.В.Горячов // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - №11. - С. 292-293.
14. Борова О.Є. Антибактеріальна терапія післяопераційних ускладнень у новонароджених та дітей раннього віку / О.Є. Борова, О.М. Горбатюк, В.Р. Міщук // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - № 11. - С.30-32.
15. Булак Г.В. Фактори ризику, що сприяють розвитку сепсису у недоношених дітей / Г.В Булак // Актуальні питання педіатрії і дитячої хірургії. - Львів ,2003. - С. 92-93.
16. Віддалені результати лікування дисплазії кульшового суглоба у дітей та підлітків / Гайко Г.В., Кукурудза Л.П., Торчинський В.П. // Вісн. Вінниц. нац. мед. унів-ту. – 2007. – №11 (1/1). – С. 368.
17. Влияние лазеротерапии на состояние гомеостаза у детей с острым гематогенным остеомиелитом / В.А. Кепеть, В.А. Катько, В.В. Дмитриев [и др.] // Здравоохранение. - 2002. - № 3. - С. 39-44.
18. Вовченко А.Я. Значення ультразвукового дослідження у діагностиці та спостереженні за перебігом інфантильного кокситу / Г.Я.Вовченко // Науково-практична конференція «Гематогенний остеомиеліт та його наслідки у дітей». - Київ ; Чернівці, 1997. - С. 16-19.
19. Возможности лабораторной диагностики и прогнозирования клинического течения острого гематогенного остеомиелита у детей / С.Н. Гисак, В.И. Руднев, В.Ф. Васильев[и др.] // Материалы юбилейной конференции детских хирургов: «Настоящее и будущее детской хирургии». - М, 2001. - С. 69.
20. Возможности ультразвукового исследования в диагностике острого

- гематогенного метаэпифизарного остеомиелита у детей / Завадовская В.Д., Полковникова С.А., Масликов В.М., Шалыгин В.А. // Медицинская визуализация. 2013. №5. - С. 121-129.
21. Гаглюев В.М. Биохимические тесты диагностики и прогнозирования клинического течения острого гематогенного остеомиелита у детей / В.М.Гаглюев // Вісн. Він. нац. мед. уні-ту. - 2007. -№11.- С.87-89.
22. Гайко Г.В. Нарушения роста и формирования длинных костей после гематогенного остеомиелита у детей и подростков/ Г.В. Гайко // Ортопед, травматол. и протезирование. - 1988. - №4. - С. 28-31.
23. Гельфанд Б.Р. Профилактика нозокамиального кандидоза в хирургии и интенсивной терапии: состояние проблемы / Б.Р.Гельфанд, Г.В.Лисенко, Е.Б. Гельфанд // Анестезиол. и реаниматол. - 2003. - № 2. _ с. 40-44.
24. Гемоагрегаторологический эффект гипербарической оксигенации у больных с острым сепсисом / А.Н. Тулупов, В.И. Попов, А.Н. Бельских [и др.] // Вестник хирургии им. Грекова. - 1990. - Т. 144, № 9. - С.67-68.
25. Гемосорбция и УФО крови в комплексном лечении гнойно - септических заболеваний у детей / С.А. Залесный, И.М.Ханкоев, А.И. Гречишкин [и др.] // Вестник хирургии им. Грекова. - 1990. - Т. 145, № 6.- С. 79
26. Гнійно-септичні захворювання у новонароджених / Л.П Шевченко, О.М. Кулик, Б.М. Коноварт [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - № 11. - С. 289-290.
27. Данилов О.А. Мікробіологічне обґрунтування вибору та раціонального використання антисептиків для лікування гострого гематогенного остеомиєліту у дітей / О.А. Данилов, Д.В. Овечкин, Л.В. Оксьом // Хір. дит. віку. - 2005. - Т. 2, № 3-4. - С. 8-15
28. Державин В.М. Эпифизарный остеомиелит / В.М.Державин. - М.: Медицина, 1965. - С. 3-20.
29. Дерижанов С.М. Патологическая анатомия и патогенез остеомиелита / С.М. Дерижанов . - Смоленск,1940. - 49 с.

30. Диагностика и лечение септических артритов у новорожденных / Г.С. Ханес , И.С. Аксакова , С.И. Бидненко [и др.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - № 11. - С. 265-267.
31. Діагностична та лікувальна тактика при гострому гематогенному остеомієліті кісток кульшового суглоба у новонароджених та дітей раннього віку / Ю.П. Кукуруза, О.Г. Якименко, В.С. Коноплицький, Т.В. Мітюк // Матеріали 20 з'їзду хірургів України. - Тернопіль, 2002. - Т.2. -С. 284-286.
32. Дмитриева Е.Ю. Опыт применения ультразвукового исследования тазобедренных суставов у детей первого года жизни / Е.Ю. Дмитриева, Е.Е. Козачук-Корчистая, Л.Н Бровинская // Вісник Вінницького нац. мед. уні-ту. - 2007. - №11. - С. 301-302.
33. Дігтяр В.А. Лікування та медична реабілітація дітей хворих на метаепіфізарний остеомієліт / В.А. Дігтяр, Д.М. Лук'яненко // Збірник наукових праць НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2013. – №22(3). – С. 187-193
34. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року : офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. – Офіц. веб-сайт. – (Міжнародний документ Ради Європи). - Режим доступу до документа: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137
35. Захворюваність на гострий гематогенний остеомієліт / О.Г. Якименко, В.С. Коноплицький, Д.С. Солейко, Н.В. Мінакова // Матеріали 21 з'їзду хірургів України. - К., 2005. - С. 558-559.
36. Значение белков острой фазы в оценке динамики воспалительного процесса у детей с острым гематогенным остеомиелитом / Е.В.Коптева, А.Е. Машков, В.М. Верещагина [и др.] // Дет.хир. - 2006. - №4. - С. 33- 36.
37. Клиническая и ультразвуковая картина множественного остеомиелита при септико-пиемической форме заболевания у детей /

- Полковникова С.А., Завадовская В.Д., Куражов А.П. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины, 2015, том 14, №4. - С. 46-53.
38. Коптева Е.В. Прогностические критерии течения острого гематогенного остеомиелита у детей / Е.В.Коптева, В.М. Верещагина // Клин. лаб. диагностика. - 2005. - № 10 - С. 53-54.
39. Костно-суставной сепсис у новорожденных детей / Г.С. Ханес, И.С. Аксакова, В.В. Григорьевский [и др.] // Хірургія дитячого віку. - 2005. - Т2, № 1.-С. 97-104.
40. Котляров П.М. Ультразвуковая диагностика хронического остеомиелита / Котляров П.М., Сенча А.Н., Беляев Д.В. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2008. № 5. С. 110–120.
41. Красилов В.Л. Лазар в лечении местного воспалительного очага при остром гематогенном остеомиелите / В.Л. Красилов, Л.И. Чупров, А.А. Жидовинов // Дет. хир. - 2004. - №1. - С. 14-15.
42. Краснобаев Т.П. Лечение острого инфекционного остеомиелита и его последствий / Т.П. Краснобаев // Труды 17 съезда российских хирургов. - Л., 1926. - С 7-9.
43. Крисюк А.П. Сучасні аспекти профілактики, ранньої діагностики та лікування гематогенного остеомиєліту та його наслідки / А.П. Крисюк // 2 Конгрес хірургів України. - Київ; Донецьк, 1998. - С. 396-397.
44. Кукуруза Ю.П. Комплексне лікування гострого гематогенного остеомиєліту у дітей / Ю.П.Кукуруза, П.С. Русак. - Житомир: видавець М. Косенко, 2004. -138 с.
45. Кукуруза Ю.П. Роль пункційного методу в діагностиці та лікуванні гострого гематогенного остеомиєліту кісток кульшового суглобу у дітей / Ю.П. Кукуруза, О.Г. Якименко, В.С. Коноплицький // Шпитальна хірургія. - 2001. -№ 2. -С. 179.
46. Кулик О.М. Легеневі ускладнення при гострому гематогенному остеомиєліті у дітей / О.М. Кулик // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2006. - Т.4. - С. 91-93.

47. Кулик О.М. Вплив гострого гематогенного остеомієліту на функції легенів у дітей / О.М. Кулик, А.Ф. Левицький // Acta Medica Leopoliensia. - 2006. - Vol. 12, N2. - P. 21-24.
48. Кулик О.М. Ураження функції легенів при гострому гематогенному остеомієліті / О.М. Кулик, А.Ф. Левицький, А.С. Діба // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2006. - Т. 1. - С. 50-53.
49. Кулик О.М. Стан імунно-біологічної реактивності організму при гострому гематогенному остеомієліті та гнійному кокситі у дітей / О.М. Кулик // Медицина транспорту України. - 2007. - №1(21). - С. 44-49.
50. Кулик О.М. Роль дисбактеріозу у розвитку гострого гематогенного остеомієліту та гнійного кокситу у новонароджених дітей / О.М. Кулик, А.Ф. Левицький, А.А. Переяслов // Хірургія дитячого віку. - 2007. - Т. IV, № 2 (15). - С. 45-49.
51. Кулик О.М. Антибіотикотерапія при лікуванні гематогенного остеомієліту та гнійного кокситу у дітей / О.М. Кулик // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2008. Т. - 2 (42). - С. 100-103.
52. Кулик О.М. Сучасні аспекти антибіотикотерапії при лікуванні гострого гематогенного остеомієліту та гнійного кокситу у дітей молодшого віку / О.М. Кулик, А.Ф. Левицький, Г.В. Радченко // Травма - 2008. - Т. 9, № 3. - С. 336-338.
53. Кулик О.М. Значення імунотерапії в лікуванні гострого гематогенного остеомієліту та гнійного кокситу у дітей молодшого віку / О.М. Кулик, А.А. Переяслов, А.Ф. Левицький // Хірургія дитячого віку. - 2008. - Т.V, № 3(20). - С. 31-33.
54. Кулик О.М. Вплив гострого гематогенного остеомієліту на функції легенів у дітей / О.М. Кулик, А.Ф. Левицький, О.А. Крукеницька / Тези доповідей науково-практичної конференції-семінару студентів та молодих вчених з міжнародною участю “Майбутнє сучасної хірургії”, Львів - 2005. - С. 64-66.
55. Кулик О.М. Використання антибіотикотерапії при гострому

гематогенному остеомієліті та гнійному кокситі у дітей раннього віку / О.М. Кулик, Ф.М. Осим, А.Ф. Левицький [та ін.] // Тези доповідей науково-практичної конференції “Дискусійні питання діагностики і лікування захворювань дитячого віку”, Львів. - 2008. - С. 42 - 45.

56. Кулик О.М. Досвід лікування гострого гематогенного остеомієліту / О.М. Кулик, Л.П.Шевченко, Б.М. Коноварт // Медицина транспорту України. №4. – грудень 2008. – С. 98 – 100.

57. Левицький А.Ф. Сучасні аспекти патогенезу і лікування гострого гематогенного остеомієліту у дітей / А.Ф. Левицький, В.С. Поворознюк, О.М. Кулик // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2006. - Т. 3. - С. 95-98.

58. Лікування дітей з доброякісними пухлинами і пухлино подібними ураженнями кісток та хронічним гематогенним остеомієлітом / Навчальний посібник під загальною редакцією проф. Дігтяра В.А. – Дніпропетровськ: вид-во Маковецький, 2008. – 128 с.

59. Лекарственные средства: пособие для врачей / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – Москва: Новая волна, 2011. – 1215 с.

60. Лобанов Ю.А. Основные принципы диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита у детей / Лобанов Ю.А., Цап Н.А., Нагорный Е.А. // Консилиум. Уральская государственная медицинская академия. 2007. С. 56– 59.

61. Некачалов В.В. Патология костей и суставов. / В.В. Некачалов // Руководство.- СПб: Сотис, 2000.- 288 с.

62. Новий спосіб лікування гострого гематогенного остеомієліту трубчастих кісток у дітей / О.Б.Боднар, Б.М.Боднар, А.Ю. Казанський [та ін.] // Вісн. Він. нац. мед. унів-ту. - 2007. - № 11. - С. 290-291.

63. Новые методы в диагностике острого периода и последствий остеомиелита с поражением крупных суставов у детей раннего возраста / В.М. Крестьяшин, Н.В. Голоденко, М.В. Левитская, А.О. Домарев // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: 4 Российский

конгрес. -Москва, 2005. - С. 413.

64. Носар А.Є. Реабілітація дітей с гематогенним остеомиелитом / А.Є.Носар, В.А.Дегтярь, Д.Н. Лукьяненко // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - № 11 (1/1). - С. 190- 193.

65. Периферическая гемодинамика у недоношенных детей при остеомиелите и артритах / Е.Ю. Проценко, Ю.К. Абаев, В.Н. Аринчин [и др.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. -2007. - №11.-С. 346-348.

66. Пляцок В.О. Досвід лікування дітей з гострим гематогенним остеомиелітом, ускладненим деструктивною пневмонією / В.О. Пляцок // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - № 11.-С. 142-144.

67. Поворознюк В.С. Опыт лечения острого гематогенного остеомиелита у детей / В.С.Поворознюк , Г.С. Ханес // 2 Конгрес хірургів України. - Київ; Донецьк, 1998. - С. 417-418.

68. Погорелый В.В. Течение острого гематогенного остеомиелита у детей младшей возрастной группы в условиях малых доз радиации / В.В. Погорелый, Е.В.Максименко, Д.С. Солейко // Матеріали 6 Всеукраїнської конференції зав. кафедр загальних хірургій мед. вузів України. -К., 1998. - С. 133-134.

69. Применение гипербарического кислорода в практике ведения больных с септической патологией / Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф [и др.] // Вопросы гипербарической медицины. 2007. - №1-2. - С. 74-76.

70. Профилактика и лечение ортопедических осложнений острого гематогенного остеомиелита у детей / Л.В. Прокопова, Н.Г. Николаева, И.М Кисилевич , Г.В Алексеева // Тезисы республиканской научной конференции "Детский гематогенный остеомиелит". - Киев; Хмельницкий, 1989. - С. 46-47.

71. Ранняя диагностика патологического подвывиха и вывиха бедра при

гематогенном остеомиелите у детей первых месяцев жизни / Н.Б.Ситковский, А.Ф.Левицкий, Н.К.Терновой [и др.] // Тезисы республиканской. научной конференции "Детский гематогенный остеомиелит". -Киев; Хмельницкий, 1989. - С. 46-47.

72. Ранняя диагностика острого гематогенного остеомиелита у детей с целью оптимизации его лечения / Гисак С.Н., Шестаков А.А., Вечеркин В.А. [и др.] // Детская хирургия. №5. Том 18. 2014. – С. 53-65.

73. Русак П.С. Зависимость клинического течения острого гематогенного остеомиелита у детей от видового и количественного состава микроорганизмов в очаге поражения / П.С. Русак, Ю.М. Фельдман, Л.Г. Маханева // Клін. хірургія. - 1996. - № 7. - С. 32-33.

74. Салманов А.Г. Антимікробна резистентність та інфекції, асоційовані з медичною допомогою в Україні. Епідеміологічний звіт мультицентрового дослідження (2010-2014 рр.) / Монографія / Салманов А.Г. – К.: Аграр Медіа Груп. – 2015. – 400 с.

75. Серов В.В. Соединительная ткань / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. - М. Медицина, 1981. -312 с.

76. Ситковский Н.Б. Гнойная хирургия новорожденных / Н.Б. Ситковский, В.С. Топузов, М.В. Каплан. - Киев: Здоровье, 1982. - С. 112-128.

77. Солейко Д.С. Особливості клінічної картини та діагностики септичних форм гострого гематогенного остеомиєліту у дітей / Д.С. Солейко, Ю.П. Кукурудза, Н.П. Солейко // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - №11 (1/1). - С.49-56.

78. Способ удлинения укороченных трубчатых костей у детей. / П.Т.Сягайло, Л.И.Бондарук, Э.П.Антошкина [и др.] А.с. 1405839 СССР, МКИ4А61В. - № 4090372/28-14; Заявлено 30.06 1988 г. // Бюл. - №24

79. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до гострого гематогенного остеомиєліту у новонароджених / О.Г. Якименко, В.В. Погорілий, В.С.Коноплицький [та ін.] // Вісник Вінницького національного

- медичного університету. - 2007. - № 11. - С. 277-281.
80. Сягайло П.Т. Осложнения гематогенного остеомиелита длинных костей / П.Т. Сягайло, А.Е. Носарь, К.Х. Ходжаев // Клиническая хирургия. - № 6.- 1990. -С. 22-23.
81. Ультразвуковой мониторинг послеоперационного периода у детей с острым гематогенным остеомиелитом / Завадовская В.Д., Полковникова С.А., Масликов В.М. [и др.] // Радиология-практика. 2011. № 6. Р. 34–46.
82. Фофанов О.Д. Віддалені результати лікування гострого гематогенного остеомиєліту у дітей Прикарпаття / О.Д. Фофанов, Р.Д. Крилюк, А.Ф. Солоха // Хірургія дит. віку. - 2007. - Т.4, № 2. - С. 31 -37.
83. Хирургия детского возраста / Под ред. В.И. Сушко, Д.Ю. Кривчени. - К., Медицина, 2014. - 568 с.
84. Хрящ / В.Н. Павлова, Т.Н. Колева, Л.И. Слуцкий [и др.]. - М.: Медицина, 1988.-320 с.
85. Шамсиев А.М. Хронический рецидивирующий гематогенный остеомиелит // Детская хирургия. 2012. №1. С. 47-50.
86. Шевченко Л.П. Гнійно-септичні захворювання у новонароджених / Л.П. Шевченко, О.М. Кулик, Б.М. Коноварт [та ін] // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - № 11 (1/2).- С. 289-290.
87. Якименко О.Г. Особливості гострого гематогенного остеомиєліту кісток кульшового суглобу у новонароджених: автореф. дис. . на соискание научной степени канд. мед. наук: спец. 14.01.09 «Дитяча хірургія» / О.Г. Якименко - Київ, 2003. - 140 с.
88. A treatment algorithm for developmental dysplasia of the hip for infants 0 to 18 months of age and its prospective results / Demirhan M, Dikici F, Eralp L [et al.] // Acta Orthop Traumatol Turc. 2002. Vol. 36(1)-P. 42-51.
89. Acute haematogenous osteomyelitis in children / Carmody O., Cawley D., Dodds M., Connolly P. // Med. J. 2014. V. 107, № 9. P. 269–270.
90. Acute hematogenous osteomyelitis in children / Sinikumpu J.J., Tapiainen T., Korhonen J. [et al.] // Duodecim. 2014. V. 130, № 16. P. 1591–1598.

91. Acute bacterial osteoarticular infections: eight-year analysis of C-reactive protein for oral step-down therapy. / Arnold JC, Cannavino CR, Ross MK, et al. // *Pediatrics* 2012; 130:e821.
92. Alderson M. Acute haematogenous osteomyelitis and septic arthritis - a single disease an hypothesis based upon the presence of transphyseal blood vessels / M. Alderson, D. Speers, K. Ernsly // *J Bone Jt Surg*. 1986. - V.68B (2). - P. 268-274.
93. Age-Dependent Carriage of *Kingella kingae* in Young Children and Turnover of Colonizing Strains. / Amit U, Flaishmakher S, Dagan R, et al. // *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3:160.
94. Atypical mycobacterial granulomatous epiphyseal osteomyelitis in an immunocompetent child / Hayek S., Issakov J., Ezra E. [et al.] // *J Bone Joint Surg Am*. 2001. - Vol. 83, N 12.-P.1810-1813.
95. Bachur R. Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood. / Bachur R. Pagon Z. // *Clinical Pediatrics*, 46(1): 30-35, 2007, [4a] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164506>
96. Barton L.L. Septic arthritis in childhood /Barton L.L., Dunkle L.M., Habib F.H.// *AJDS*. 1987. -№ 141.-P. 239-245.
97. Burns K.A. Coxa Vara: Another Option for Fixation / K.A.Burns, P.M. Stevens // *J Pediatr. Orthop*.- 2001.-Vol. 10.- N 4.-P.304-310.
98. Carek P.J. Diagnosis and management of osteomyelitis / Carek P.J., Dickerson L.M., Sack J.L. // *J Am Acad Orthop Surg*. 2001. - Vol. 9, N 3. - P166 - 175.
99. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. / Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. // *Clin Infect Dis* 2011; 52:e18.
100. Clinical indications for repeat MRI in children with acute hematogenous osteomyelitis. / Courtney PM, Flynn JM, Jaramillo D, et al. // *J Pediatr Orthop* 2010; 30:883.

101. Comparative effectiveness of intravenous vs oral antibiotics for postdischarge treatment of acute osteomyelitis in children. / Keren R, Shah SS, Srivastava R, et al. // JAMA Pediatr 2015; 169:120.
102. Complications of central venous catheters used for the treatment of acute hematogenous osteomyelitis. / Ruebner R., Keren R., Coffin S. [et al.] // Pediatrics, 117(4): 1210-1215, 2006, [4a] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585317>
103. Complications associated with outpatient parenteral antibiotic therapy in children. / Le J.; San Agustin M.; Hernandez E. A. [et al.] //Clinical Pediatrics, 49(11): 1038-1043, 2010, [4a] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724346>
104. Dartnell J. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature. / Dartnell J, Ramachandran M, Katchburian M. // J. Bone Joint Surg Br 2012; 94:584.
105. Dietz H.G. Osteomyelitis in children / Dietz H.G., Bachmeyr A., Joppich I. // J Oral MaxillofaSurg.-2003.-Vol.32, N 5.-P.459 468.
106. De Angelis N.A. Hip arthroscopy in the pediatric population / De Angelis N.A., Busconi B.D. // Clin. Ortop.- 2003 Jan.(406) 60-3.
107. Early diagnosis of acute osteomyelitis in children by high-resolution and power Doppler sonography / Ezzat T., EL-Hamid A.A., Mostafa M., EL-Kady L. // The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2011. V. 42, № 1,2. P. 233–242.
108. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. / Chen CJ, Chiu CH, Lin TY, et al. // Pediatr Infect Dis J 2007; 26:985.
109. Forward DP. Arthroscopic washout of the shoulder for septic arthritis in infants. A new technique. / Forward DP, Hunter JB. // J Bone Joint Surg Br. 2002. - Vol. 84(8)-P. 1173-5.
110. Gandini D. Acute septic arthritis of the hip in children in northern Australia. // ANZ J Surg. 2003. - Vol. 73(3) - P. 136-9.

111. Graf J. Subchondral vascularisation and osteoarthritis / J. Graf, E. Neusel, U. Freese et al. //Int. Orthop. 1992. - V. 16 (2). - P.1 13-117.
112. Invasive pediatric *Kingella kingae* Infections: a nationwide collaborative study. / Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, et al. // *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:639.
113. Invasive *Kingella kingae* Resulting in a Brodie Abscess./ Ruttan TK, Higginbotham E, Higginbotham N, et al. // *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015; 4:e14.
114. Howard-Jones A.R. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotic therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children. / Howard-Jones AR, Isaacs D.// *J Paediatr Child Health* 2013; 49:760.
115. Lazzarini L. Osteomyelitis in long bones / Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH.// *J Bone Joint Surg Am.* 2004. -Vol. 86, N.10. -P. 2305 - 2318.
116. Locations of osteomyelitis in children with sickle-cell disease at Tokoin teaching hospital (Togo). Akakpo-Numado GK, Gnassingbé K, Abalo A, et al. // *Pediatr Surg Int* 2009; 25:723.
117. Managing bone and joint infection in children. / Faust S.N., Clark J., Pallett A., Clarke N.M. // *Arch Dis Child* 2012; 97:545.
118. Offiah AC. Acute osteomyelitis, septic arthritis and discitis: differences between neonates and older children / Offiah AC. // *Eur J Radiol* 2006- 60, N. 2. P. 221-32.
119. Osteomyelitis of the rib due to *Streptococcus pneumoniae*: a very rare condition in children. / Kalouche I, Ghanem I, Kharrat K, Dagher F. // *J Pediatr Orthop B.*-2005.- Vol. 14,N1.-P. 55 -60.
120. Osteomyelitis in children / Rankine J J., Barron D.A., Robinson P. [et al.] // *Postgrad Med J.* 2004. - Vol. 80, N 10, - P. 607-609.
121. Osteomyelitis in children / Sponseller P.D., Malech H.L., McCarthy E.F. [et al.] // *J Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol.* -2003.-Vol. 68, N4.- P. 231 -235.

122. Osteomyelitis-Septic Arthritis Study Group.: Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: Prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. / Peltola H., Paakkonen M., Kallio P., Kallio M. J. // *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 29(12): 1123-1128, 2010, [2a] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20842069>
123. Pathologic fractures in children with acute *Staphylococcus aureus* osteomyelitis / Belthur M.V., Birchansky S.B., Verdugo A.A. et al. // *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94:34.
124. Peltola H. Acute osteomyelitis in children. / Peltola H, Pääkkönen M. // *N Engl J Med* 2014; 370:352.
125. Pineda C. Imaging of osteomyelitis: current concepts / Pineda C, Vargas A, Rodriguez AV. // *Infect Dis Clin North Am* 2006 - 20, N. 4. P. 789-825.
126. Primary subacute epiphyseal and metaepiphyseal osteomyelitis in children, diagnosis and treatment guided by MRI / Hempfing A., Placzek R., Gottsche T., Meiss A.L. // *J Pediatr Orthop B*. 2003. - Vol. 12,N2.-P. 151 -154.
127. Problems in the scintigraphic detection of osteomyelitis in children / Sullivan D.C., Rosenfield N.S., Ogden J., Gottschalk A. // *J Acta Chir Orthop Traumatol Cech.*- 2004.- Vol. 71,N 4.- P. 220 227.
128. Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children. / Zaoutis T., Localio A.R., Leckerman K. [et al.] // *Pediatrics*, 123(2): 636-642, 2009
129. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. / Jagodzinski N.A., Kanwar R., Graham K., Bache C.E. // *Journal of Pediatric Orthopedics*, 29(5): 518-525, 2009, [3a] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19568027>
130. Radio W. Subacute osteomyelitis in children / Radio W., Michno P., Kotulski D. // *J Eur Radiol.*- 2003.- Vol. 79, N 10.- P. 932-937.

131. Rankine J.J. Osteomyelitis in children / Rankine J.J., Barron D.A., Robinson P. // *Postgrad Med J*. 2004. - Vol. 80, N 10, - P. 607-609.
132. Schmit P. Osteomyelitis in infants and children / Schmit P., Glorion C. // *J Bone Joint Surg Br*. 2003. - Vol. 85(4). - P. 559 - 564.
133. Septic arthritis of the hip in infancy: long-term follow-up. / Dobbs MB, Sheridan JJ, Gordon JE [et al.] // *J Pediatr Orthop*. 2003. - Vol. 23(2) - P. 162-8.
134. Significance of Negative Cultures in the Treatment of Acute Hematogenous Bone and Joint Infections in Children. / Pääkkönen M, Kallio MJ, Kallio PE, Peltola H. // *J Pediatric Infect Dis Soc* 2013; 2:119.
135. Short- versus long-term antimicrobial treatment for acute hematogenous osteomyelitis of childhood: prospective, randomized trial on 131 culture-positive cases. / Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, et al. // *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:1123.
136. Song K.M. Acute hematogenous osteomyelitis in children / Song K.M., Sloboda J.F. // *J Bone Joint Surg Br*. 2003. - Vol. 85, N.4. - P. 559 - 564.
137. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for children with acute osteomyelitis. / Messina AF, Namtu K, Guild M, et al. // *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:1019.
138. Two atypical cases of *Kingella kingae* invasive infection with concomitant human rhinovirus infection. / Basmaci R, Ilharreborde B, Doit C, et al. // *J Clin Microbiol* 2013; 51:3137.
139. Unusually severe cases of *Kingella kingae* osteoarticular infections in children. / Mallet C, Ceroni D, Litzelmann E, et al. // *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33:1.
140. Wright N.B. Ultrasound in children with osteomyelitis / Wright N.B., Abbot G.T., Carty H.M. // *Clin. Radiol*. 1995. - Vol. 50, N 9. - P. 623 - 627.
141. Yagupsky P. Antibiotic susceptibility of *Kingella kingae* isolates from children with skeletal system infections. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:212.
142. Yeo A. Acute haematogenous osteomyelitis in children. /Yeo A,

Ramachandran M. // BMJ 2014; 348:66.