

КУКУРУЗА Юрій Петрович  
РУСАК Петро Степанович

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ  
ГОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО  
ОСТЕОМІЄЛІТУ У ДІТЕЙ

Видавець М. Косенко  
Житомир  
2004

ББК 54.561.4

УДК 617.0-16

*Автори присвячують свою працю батькам: Кукурузі Марії Андріївні та Петрові Олексійовичу, Русакам Василені Василівні та Степану Григоровичу, дружинам Маргариті Йосипівні та Світлані Олександрівні.*

*Автори висловлюють подяку колективу Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, який очолює Герой України, член-кореспондент АМНУ, доктор медичних наук, професор **В. М. МОРОЗ**, а також колективу спеціалістів Житомирської обласної дитячої лікарні під керівництвом заслуженого лікаря України **В. Ф. МАРЧЕНКА**.*

*Рецензент:* доктор медичних наук, професор  
**Дольницький Олег Володимирович**,  
Київський національний медичний університет  
імені О. О. Богомольця, кафедра дитячої хірургії.

Про авторів:

**КУКУРУЗА Юрій Петрович** — завідувач кафедри дитячої хірургії та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор.

**РУСАК Петро Степанович** — завідувач хірургічного відділення Житомирської обласної дитячої лікарні, кандидат медичних наук.

**Кукуруза Ю. П., Русак П. С.**

К49 Комплексне лікування гострого гематогенного остеомієліту у дітей. — Житомир: Косенко, 2004. — 140 с.

**ISBN 966-8123-26-3**

В монографії розглянуті питання етіології гострого гематогенного остеомієліту у дітей, клінічного перебігу різних форм захворювання. Висвітлено імунологічні особливості залежно від форми захворювання та зони проживання. Детально розглянуто питання лікування гострого гематогенного остеомієліту, особливо хірургічні аспекти. Наведено клінічні випадки.

Розрахована на хірургів, педіатрів, ортопедів та сімейних лікарів.

## Скорочення, які застосовані в монографії

ГГО — гострий гематогенний остеомієліт;  
ЛП — ліпосомальні препарати;  
КУО — колоніюутворюючі одиниці;  
Ig — імуноглобулін;  
Г/л — гігалітр;  
г/л — грам-літр;  
Т-тр — теофілінрезистентна;  
Т-тч — теофілінчутлива;  
мЗв — мілізіверт — одиниця зовнішнього опромінення;  
МкКи — мікро кюрі — одиниця зовнішнього опромінення  
Тх — хелпери;  
Тс — супресори;  
Тх/Тс — хелперно- супресорний індекс;  
ЦК — циркулюючі імунні комплекси;  
РУК — розеткоутворююча клітина;  
МПА — м'ясопептонний агар  
КС — кульшовий суглоб;  
од — одиниця;  
млн. — мільйон.

## ВСТУП

Гострий гематогенний остеомієліт (ГГО) протягом історії розвитку вчення про дану патологію вважався і вважається однією із найбільш тяжких форм гнійно-септичних захворювань у дітей [Акжигитов Г.Н., 1998; Дикова А.А., 1974; Фельдман Ю.М., 1984; Lambrano D., 1993]. Впровадження антибіотиків, удосконалення діагностики, хірургічної допомоги та інтенсивної терапії суттєво покращили результати лікування ГГО. Проте некероване використання антибіотиків у медицині та ветеринарії, несприятливі явища екології і соціального стану населення значно змінили властивості збудників гнійно-септичних захворювань і опірність дитячого організму. Це обумовило збільшення частоти ГГО, особливо в новонароджених, погіршення перебігу захворювання зі значним рівнем хронізації процесу та ускладнень, котрі призводять до інвалідизації [Сягайло П.Т., 1984; Ситько В. Н., 1993; Библиук Й. І., 1997].

Віддалені ускладнення (патологічні вивихи та переломи, несправжній суглоб, вкорочення і деформація кінцівки тощо) в 55-72% [Крисюк А.П., 1996] спричиняють інвалідність, яка важко піддається ортопедичній корекції. Особливо високою частотою інвалідизуючих ускладнень (47-85 %) відзначається остеомієліт кісток, що утворюють кульшовий суглоб [Бурин М.Д., 1997; Гайко Г.В., 1983; Кукуруза Ю.П., 1984].

Якщо також врахувати фінансово-економічні затрати на тривалі лікування і пенсійне забезпечення, то ГГО у дітей слід вважати складною медико-соціальною проблемою, вирішення якої треба шукати в удосконаленні ранньої діагностики та лікування, в покращенні матеріально-побутових умов і культури населення.

Вищенаведеним пояснюється постійна увага до питань гематогенного остеомієліту на конференціях і з'їздах хірургів України (Хмельницький, 1989; Чернівці, 1997; Донецьк, 1998; Харків, 2000; Херсон, 2000). Дані авторів переконливо свідчать про те, що важкість перебігу, вираженість деструктивного процесу в кістці і небезпека ортопедичних ускладнень зумовлені переважно пізньою діагностикою, несвоєчасною та неадекватною хірургічною допомогою, неповноцінними антибактеріальною терапією та корекцією порушень

терапією та корекцією порушень метаболічного та імунного гомеостазу [Дмитриев М.Л., 1973; Москаленко В. З., 1997; Dams E.T., 2000].

Вплив навколишнього середовища на опірність дитячого організму, що визначає вираженість симптоматики ГГО і його ранню діагностику, в умовах Житомирської області набуває особливого значення. Численні роботи про вплив малих доз радіації на соматичний статус і розвиток опорно-рухової системи [Бешко В. Г., 1992, Галінський Ю.Я., 1996; Васюк О.М., 1993] не висвітлюють особливостей ГГО у дітей різних районів області.

В лікуванні захворювання велике значення має створення достатньої концентрації антибіотиків у зоні запалення кістки і м'яких тканин, де спостерігається значне порушення кровообігу і обмежене надходження лікарських речовин.

Невикористаним резервним фактором слід вважати застосування направленого транспортування в зону запалення антибіотиків, фіксованих у ліпосомальних препаратах, через лімфатичні шляхи, менш пошкоджені запальним процесом [Крепс Е.М., 1981; Теміров Ю.П., 1984; Іванова Н.М., 1986; Марголис Л.Б., 1986; Ed.V.Vregoriadis, 1986; Рутон В.С., 1979].

З наведеного вище випливає доцільність комплексного дослідження особливостей поширення ГГО в районах області із різним рівнем забрудненості радіоактивними речовинами, впливу останніх на імунний стан дітей, хворих на остеомієліт, і можливостей позитивного впливу на перебіг захворювання шляхом застосування ліпосомальних препаратів із фіксованими антибіотиками.

Дану монографію виконано згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова “Розробка профілактичних і лікувальних заходів при гнійно-запальних захворюваннях у дітей, що проживають в зонах тривалої дії малих доз радіації” (Держреєстрація № 0197 v 014423, шифр 2) та плану заходів управління охорони здоров'я Житомирської обласної держадміністрації щодо реалізації програми “Діти України”.

В монографії проведено аналіз розробки 884 історій хвороб дітей на ГГО. Мікробіологічні та імунологічні дослідження виконані у відповідній лабораторії.

Автори висловлюють щиру подяку лікарям Житомирської обласної дитячої лікарні: кандидатам медичних наук Чабан О.П. та Маханьовій Л.Г., лікарю Фельдману Ю.М. (по-смертно).

## Розділ 1.

# КОРОТКИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ (ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОГО ПОГЛЯДУ НА ГОСТРИЙ ГЕМАТОГЕННИЙ ОСТЕОМІЄЛІТ У ДІТЕЙ)

Постійна увага до ГГО у дітей та підлітків зумовлена насамперед важкістю гнійно-септичного процесу, який часто призводить до смерті. За даними Р. Klemm (1914) хірурги були вимушені широко застосовувати ампутацію кінцівок, щоб врятувати хворому життя. З впровадженням розробок Т. П. Краснобаєва (1925) частота таких драматичних ситуацій зменшилась, летальність знизилась до 22,4%, досягаючи 50% у новонароджених (А. П. Рябінкін, 1929). Проте перехід захворювання в хронічну форму, інвалідизація дітей вважалася закономірним явищем.

Широке впровадження практичних рекомендацій Т. П. Краснобаєва в передвоєнні роки дозволило в центральних клініках знизити летальність до 9,4 %, а перехід ГГО в хронічний — до 48,4 % [19].

Застосування антибіотиків у післявоєнний час (у 50-ті роки) забезпечило різке зниження летальності до 1,3% [Терновський С. Д., 1951; Султанбаєв Т. Ж., 1970]. Виголошувалась думка, що ГГО, як і гнійні плеврити у дітей, будуть переведені до розряду терапевтичних захворювань. Але такі оптимістичні настрої тривали недовго: в кінці 50-х та особливо в 60-ті роки з'являються тривожні дані спочатку за кордоном, а потім і у нас [Деребин П. И., 1988; Ringelman R., 1990] про “стафілококову чуму”, “стафілококові епідемії”.

Широке неконтрольоване застосування пеніциліну призвело до вироблення стафілококом стійкості, резистентності до пре-

парату. В результаті спостерігалось не тільки підвищення летальності, але й частоти хронізації процесу, інвалідизуючих ускладнень, частоти остеомієліту у новонароджених [Гавало В. М., 1974; Крисюк А. П., 1996].

Гематогенний остеомієліт на 70—90% є патологією дитячого та підліткового віку [Терновський С. Д., 1979; Щитинин В. Е., 2000; Шуринок А. Р., 1967] і відноситься до частих захворювань у дітей. Хворі з даною патологією складають 0,75—3% дітей хірургічного відділення, серед гнійно-запальних захворювань — 11,5—12,3 %. Якщо врахувати тривалість лікування та концентрацію хворих за профілем, то такі хворі займають до 41,3% ліжкового фонду.

Частота гематогенного остеомієліту висвітлюється авторами з суттєвими протиріччями. Пік захворюваності майже всі хірурги відносять до шкільного віку. В той час, як перерахунок на рік життя показує, що найбільш часто остеомієліт зустрічається у перший рік життя, причому у перший місяць — найчастіше.

М. Д. Бурин і О. В. Делікатний після чорнобильських подій відзначили зниження частоти гематогенного остеомієліту з 16,6 на 100 000 населення в 1985 р. до 4,8 у 1995 р. за рахунок зниження частоти захворювання у дітей віком від одного до 7 років.

Переважаюча частота гематогенного остеомієліту в хлопчиків (2: 1) пояснюється авторами більш частою їх травматизацією і охолодженням. Очевидно, дія цих факторів, як і різна сезонність захворювання, опосередкована змінами опірності дитячого організму [Стефанік Д. В., 1996; Цуман В. Г., 1988].

Спостереження хірургів свідчать про найбільш часту локалізацію остеомієліту в довгих трубчастих кістках “ближче до коліна та подалі від ліктя” [Венгеровский И. С., 1964], тобто частіше всього вражаються метафізи кісток поблизу максимально активних росткових зон. Разом з тим, у новонароджених стегнова кістка частіше вражається у проксимальному відділі [Гусев В. С., 1970; Дирдовская Л. Н., 1968; Копытов И. Ф., 1995].

Гематогенний остеомієліт має широкий діапазон клінічної вираженості та перебігу: від малопомітного порушення загального стану до крайньої важкості, яка вимагає реанімаційних



заходів; від торпедного перебігу протягом року до блискавичного розвитку летального випадку за 1—2 доби.

В зв'язку з цим запропоновано багато класифікацій захворювання. Як найбільш відповідна вимогам клініки і потребам практичного лікаря витримала перевірку часом класифікація Т. П. Краснобаєва (1925): місцево-вогнищева (локальна), септико-піємічна і токсична (динамічна) форми ГГО.

Вважаємо доцільним застосувати пропозицію І.С. Венгеровського (1964) про поділ другої форми на токсико-септичну та чисто септико-піємічну. Найбільш повною слід вважати класифікацію Г. Н. Акжигитова та Я. Б. Юдина (1998), але обширність і багатокомпонентність різко обмежують застосування її в клініці. Атипові форми гематогенного остеомієліту (склерозуючий Гарре, альбумінозний Ольє, абсцес Броді, первинно-хронічний, антибіотичний), звичайно, не викликають дискусії [148].

З часу відкриття Л. Пастером (1880) стафілокока як збудника гематогенного остеомієліту домінуюча роль цього виду мікроорганізмів в етіології захворювання підтверджується всіма подальшими дослідженнями [Боднар Б.М., 1997; Державин В.М., 1965; Венгеровский И.С., 1964].

Поглиблене вивчення цього питання багатьма авторами показало складність проблеми, її багатоплановість, виявило певні тенденції розвитку під впливом екології, антибактеріальної терапії, змін опірності дитячого організму. Так, практично зникли із збудників пневмодиплококи, різко знизилась частота стрептококів, зросла частота змішаної мікрофлори, в основному за рахунок поєднання з грамнегативними збудниками, суттєво змінилась характеристика стафілокока [Акжигитов Г. Н., 1986, 1988; Савицкая К. И., 1988].

Висів з вогнища запалення на спеціальні середовища виявив багаторазову (10: 1) перевагу анаеробної мікрофлори над аеробною [Мельянцева Л. П., 1995; Яниспер Г. Я., 1991]. З урахуванням анаеробів питома вага стафілокока при гнійно-запальних захворюваннях значно знижується [Lombrano D., 1993]. Проте, в зв'язку з відсутністю імунологічного підтвердження, виявлення неспорогенних анаеробів в патологічному

матеріалі не підтверджує їх ведучу етіологічну роль [Катко В. А., 1978].

Автори схильні розцінювати це як мікробну асоціацію, при якій лідируюча мікрофлора скоріше стафілокок, а анаероби є наслідком контамінації ауто- чи лікарняною флорою [Дерябин П. И., 1988; Краснопольський Ю. М., 1983]. За рахунок цього мікробна характеристика патологічного процесу може змінюватись за короткий термін (3—7 днів), що потребує частого лабораторного контролю і відповідної корекції антибактеріальної терапії. Підтвердженням можуть бути дані авторів [Навашин С. М., 1997; Савицкая К. И., 1988] про суттєве збільшення частоти стрептокока, змішаної флори за рахунок грамнегативної та анаеробів.

Складність вирішення питань етіології гематогенного остеомиєліту значно менша від вирішення питань патогенезу захворювання, хоча різна оцінка патогенезу менш впливає на характер лікувального процесу. Кардинальні положення клініки захворювання (гострий гематогенний остеомиєліт — патологія організму, що росте; вогнище запалення локалізується переважно в довгих трубчастих кістках у метафізі поблизу максимально активної росткової зони) важко пояснити, виходячи з концепції Е. Lexer (1884) чи А. А. Боброва (1888), хоча судинна і мікробно-емболічна теорії, з нашої точки зору, досить об'єктивно пояснюють питання клініки.

Нервово-рефлекторна теорія М. М. Єланського (1954), експериментальне обґрунтування якої здійснено В. А. Башинською (1958), не знайшла широкої підтримки. Надто важко пов'язати основні особливості захворювання, насамперед у ранньому віці, з рефлекторним порушенням кровообігу в кістці, яке обумовило б підвищення внутрішньокісткового тиску — основної ланки патогенезу захворювання. Рефлекторна реакція на больовий синдром, безумовно, впливає на всі системи організму, але це вторинна реакція.

Переважна більшість дитячих хірургів країн СНД поділяє алергічну теорію. С. М. Дерижанов викликав остеомиєліт у кролів після їх сенсibiliзації кінською сироваткою. Детальне знайомство з матеріалами досліджень С. М. Дерижанова (1937, 1940) викликає обґрунтовані сумніви, а неможливість отримати

модель остеомієліту в організмі, що росте (у кроленят, молодих собак), за методикою автора не дає можливості сприйняти алергічну теорію патогенезу гематогенного остеомієліту [Кадыров І. Н., 1966; Кукуруза Ю. П., 1983; Циквин В. І., 1960; Фёдоров В. Д., 1991].

Розроблена В. І. Стецулою та В. П. Штіном (1966), додатково деталізована В. І. Стецулою та В. В. Григоровським (1989) концепція патогенезу гематогенного остеомієліту базується на понятті, що різні за природою фактори (забій, переохолодження, перевтома) ініціюють блокування мікроциркуляторного русла в певній ділянці кістки і гематогенне інфікування цієї ділянки. Виникає вогнище запалення, яке може прийняти різні форми розвитку і вираженості в залежності від стану опірності дитячого організму, вірулентності збудника, адекватності лікування.

В осередку гематогенного остеомієліту виявили значно знижений вміст ядерних клітин спонгіози (в 14 разів менше, ніж у здоровій клубовій кістці), що, безсумнівно, є важливою ланкою патогенезу [Астахова В. С., 1999].

У відповідності з останньою концепцією патогенезу ГГО дитячі хірурги підкреслюють високу частоту провокуючих факторів у хворих цієї групи [Акжигитов Г. Н., 1998; Васюк О. М., 1993; Дерябин П. І., 1988; Катько В. А., 1978]. Автори спостерігали попередню травму, перевтому, переохолодження, гнійно-запальні захворювання та інше майже в 50% хворих. Випадковим збігом таку частоту пояснити неможливо. У дітей раннього віку травматизація спостерігається рідко [Гусев В. С., 1970], причому у новонароджених таку стресову ситуацію і джерело інфікування можна спостерігати при катетеризації пупкової вени [Щитинин В. Е., 2000].

Прибічники різних концепцій патогенезу ГГО спільні в тому, що реалізація змін у зоні ураження, виникнення і розвиток захворювання можливі лише при певних порушеннях імунологічного гомеостазу організму. Цим пояснюється постійна увага вчених до імунологічної реактивності у дітей з ГГО.

Не дивлячись на велике значення даних про імунологічний статус для вибору лікувальної тактики, вивчення клітинного та гуморального імунітетів у дітей з ГО в лікувальних закладах не

набуло широкого розповсюдження, а сучасні методики з використанням моноклональних антитіл у дітей зустрічаються в публікаціях надто рідко через високу вартість апаратури і реактивів.

На велику роль опірності дитячого організму як на один з головних факторів лікувального процесу звертав увагу ще Т. П. Краснобаєв (1925). Підвищенню опірності при ГГО приділяється увага всіма дитячими хірургами [Баиров В. Г., 1983; Дмитриев М.Л., 1973; Савицкая К.И., 1988; Москаленко В.З., 1997].

Стан місцевого і загального імунітету визначається клітинним імунітетом, здійснюваним Т-лімфоцитами, які розрізняють антигени. У відповідь на попадання чужорідних тіл для їх знешкодження В-лімфоцити виробляють антитіла — імуноглобуліни А, М, G (гуморальна ланка імунітету).

При локальній формі ГГО клітинний імунітет значно пригнічений: число Т-лімфоцитів знижене, особливо в перші тижні захворювання. В подальшому спостерігалась його активація, хоча число Т-лімфоцитів не досягало нормального рівня навіть при виписці хворого. В той час у гуморальній ланці відзначалась активація: деяке збільшення числа В-лімфоцитів, яке трималось протягом 1—2 тижнів, а потім мало тенденцію до нормалізації. Вміст Ig А, М, G на час госпіталізації був знижений, підвищувався на першому тижні і потім до виписки знову поступово знижувався.

При генералізованій формі спостерігався широкий діапазон змін кількості Т-лімфоцитів, середня арифметична їх була більшою від нормальних величин. За короткочасним підвищенням Т-лімфоцитів наступало виснаження імунної відповіді майже в 2 рази. При позитивному перебігу клініки захворювання кількість Т-лімфоцитів мала тенденцію до зростання.

Вміст В-лімфоцитів при госпіталізації був дещо підвищений, і в наступні дні він збільшився більше ніж у 3 рази, а показники Ig G та Ig А залишались високими, що відповідало тяжкому гіперергічному перебігу процесу. Надмірна активація гуморального імунітету передувала затяжному і рецидивуючому перебігу захворювання з утворенням нових септичних вогнищ.

Автори не виявили прямого взаємозв'язку між клінічним станом і станом імунологічних змін у хворих з ГО, що пояснюють різною реакцією організму хворого на розвиток гострого запального процесу [Савицкая К. И., 1988]. Подібні результати наводять і деякі інші дитячі хірурги.

Значно відрізнялись від наведених вище дані Є. Г. Ісаєвої та співавторів (1987) про зміни реактивності у хворих з гематогенним остеомієлітом. Автори спостерігали багатокomпонентні порушення імунітету: зниження клітинних реакцій, кількості Т-лімфоцитів, активних і хелперних Т-клітин, В-лімфоцитів і загальної кількості лімфоцитів у периферичній крові.

Виявлено значне зниження і гуморальних реакцій: вміст Ig M, титру антистафілотоксину, низький рівень Ig G, антистрептолізину O. Під час загострення процесу було характерним підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦК). У всіх хворих спостерігалось значне зниження фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів по відношенню до тест-культури стафілокока — 209, особливо при наявності асоціації стафілокока з протеем чи синьо-зеленою гнійною паличкою.

Дані Є. Г. Ісаєвої та співавторів підтверджуються результатами досліджень В. І. Гавало та співавторів (1987). Вони також виявили зниження співвідношення Тк / Тх, лімфоцитів і пригнічення продукції лімфоцитів. Супресорна активність Т-лімфоцитів виявлялась частіше при гострому перебігу захворювання (в 51%), ніж при хронічному (21%).

В гострому періоді ГО В. З. Москаленко зі співавторів (1997) відзначали зниження кількості і функціональної активності Т- і В-лімфоцитів, підвищення рівня імуноглобулінів. Це дозволило говорити про відсутність неповноцінності В-лімфоцитів і вторинність імунодефіциту.

При стабілізації стану на фоні терапії спостерігалась позитивна динаміка імунологічних показників. Підвищення рівня Ig G при клінічному одужанні вважається прогностично сприятливим показником.

У хворих з небезпекою переходу ГГО в хронічний [Школьников Л. Г., 1971], спостерігали підвищення рівня IgG (більше 23-25 г/л), Ig M (більше 2,2 г/л), Ig A (більше 2,5 г/л), зниження Т-РОК менше 25%, Т-РОК-активних (менше 19%), наростання

В-РОК (більше 20%), надзвичайно низькі показники нейтрофільного фагоцитозу, надзвичайно низький рівень гемолітичного комплементу і лізоциму. Ці показники розвиваються в гострій стадії ГО і прогресують в міру хронізації процесу.

При хронічному гематогенному остеомієліті, особливо при загостренні процесу, спостерігалися численні і значні розлади імунітету [Астахова В. С., 1999]. Абсолютний вміст Т-лімфоцитів був знижений, відзначалось порушення співвідношення активних хелперних та супресорних субпопуляцій Т-клітин. Значно пригніченими виявилися і гуморальні реакції: зменшений вміст В-лімфоцитів, Ig M та Ig G на фоні підвищеного рівня ЦК. Разом з пригніченням фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів це підтверджує слабку імунну відповідь на бактеріальні агенти.

Навіть короткий огляд імунологічної активності дітей з ГО дозволяє відзначити широкий діапазон змін імунологічного статусу, що обумовлено різною вираженістю і стадією патологічного процесу, різним преморбідним фоном і, певною мірою, неоднаковою трактовкою первинності і вторинності імунологічних змін.

Без сумніву, розвиток ГГО тісно пов'язаний із зниженням опірності дитячого організму під впливом екзо- і ендогенних факторів, виявлення яких у кожній конкретній ситуації вимагає прискіпливого аналізу. В світлі вищесказаного доцільно звернути увагу на опубліковані дані про вплив радіонуклідного забруднення Житомирської області на імунологічний стан дитячого організму.

Багаточисленні експериментальні і клінічні дослідження впливу іонізуючого випромінювання на стан імунологічної реактивності [Антипкін Ю. Г., 1993; Бебешко В. Г., 1992; Бідненко С. І., 1996] свідчать про високу радіочутливість як неспецифічних, так і клітинних та гуморальних ланок імунітету. Вивчення імунного статусу здорових дітей Житомирської області, які проживають у різних зонах радіаційного забруднення, показало, що зміни клітинної, гуморальної ланок імунітету найбільш виражені у дітей Народицького району, де спостерігалась висока сумарна доза опромінення (від 70 до 630 мбер на рік). Це також підтверджувалось значним зниженням фагоцитарної

активності нейтрофілів і фагоцитарного індексу. За даними авторів, при відносно невеликому рівні радіаційного забруднення у дітей формується алергічно-залежний імунний статус як реакція на тривале подразнення організму.

Дослідженням імунологічних показників при гіперплазії щитовидної залози у дітей, що проживають у районах дії малих доз радіації, виявлено порушення корелятивних зв'язків імуноглобулінів та тиреоїдних гормонів, що може зумовлювати підвищення чутливості до інфекції [Шатило В. Й., 1996]. Вивчення впливу малих доз радіації на імунний статус дітей з ГО очевидно не проводились.

Дані літератури свідчать про велике і нерідко вирішальне значення пізньої діагностики ГГО в розвитку поширеної деструкції кістки, важкості перебігу і частоти інвалідизуючих наслідків [Библюк Й. І, 1997; Меньшикова В. М., 1990; Понкиров С. Т., 1977]. Відносно своєчасно (до 3-х діб від початку захворювання) госпіталізуються 25% хворих до обласних дитячих лікарень [Библюк Й. І, 1997], тоді як серед міських жителів своєчасна госпіталізація вважається за правило, що разюче вплинуло на результати лікування.

Насторожують результати спостереження про те, що більшість хворих дітей з остеомієлітом із сімей із низьким соціально-побутовим рівнем життя. Причому пізня діагностика зумовлена не стільки несвоєчасним звертанням батьків за допомогою, скільки недостатньою обізнаністю медпрацівників первинної ланки з питаннями ГГО, хоча не менша роль у цьому педіатрів, ортопедів, дорослих хірургів. Діагностичні труднощі дитячими хірургами, як правило, вирішуються протягом 1--2 діб.

В основі ранньої діагностики, як і раніше, лежать дані анамнезу (забій, переохолодження, перелому, фурункулості та інші гнійно-запальні захворювання), об'єктивне обстеження (постійний біль, контрактура, обмеження рухів і неможливість осьового навантаження, підвищення температури, локальна болючість, набряк у зоні метафізу на фоні погіршення загального стану в залежності від форми ГГО).

Призначення антибіотиків, нестероїдних запальних препаратів, знеболюючих може зменшити вираженість симптоматики,

полегшити стан дитини, уповільнити розвиток захворювання [Кононов В. С., 1974; Навашин С. М., 1997], але частіше не дозволяє досягти одужання.

Рентгенологічне обстеження проводиться майже всім дітям, і відсутність змін у кістках у перший-другий тиждень захворювання розцінюється як відсутність патології з наступною помилковою тактикою [Бурин М. Д., 1997]. Майже в перші дні виявляється локальний остеопороз, потовщення і відшарування окістя, запальні зміни в м'яких тканинах кінцівки при ультразвуковому дослідженні, радіоактивному скануванні, комп'ютерній томографії, магнітно-ядерно-резонансному дослідженні [Библюк Й. І., 1997; Момотов А. А., 2000; Nahum R., 1996]. В міру доступності із перелічених методів діагностики в даний час практичне значення для клініки має ультразвукове дослідження.

Незважаючи на широкий вибір діагностичної апаратури, в ранній діагностиці ГГО у дітей вирішальне значення залишається за інвазивними методами. Пункційне дослідження м'яких тканин у зоні максимальної вираженості запальних явищ з пошуками гною і ділянок відшарованого окістя, пункція метафізу з визначенням внутрішньокісткового тиску, наявності домішок гною у крові, мікроскопічне і бактеріологічне дослідження пунктату дозволяють оперативно вирішити діагностичні проблеми [Баиров В. Г., 1983; Дирдовська Л. Н., 1968; Султанбаев Т. Ж., 1970].

У дітей раннього віку ГГО часто супроводжується розвитком артриту, який домінує в клініці захворювання, в зв'язку з чим проводиться пункція суглоба. Наявність гнійного вмісту свідчить, як правило, про розвиток ГГО навколосуглобових ділянок кісток і зумовлює необхідність їх пункційного дослідження [Гринев М. В., 1977; Красовская Т. В., 1993]. Рентгенографія застосовується в подальшому для контролю за перебігом деструктивного процесу в кістці, на основі чого визначається лікувальна тактика, характер і тривалість іммобілізації, реабілітація хворих.

Відношення до оперативного лікування при ГГО суттєво змінилося після з'ясування патогенетичної ролі підвищення внутрішньокісткового тиску і можливості його зниження з од-



ночасним внутрішньовогнищевим підведенням антибіотиків [Гусев В. С., 1970; Кононов В. С., 1974; Никитин А. В., 1997].

Класична рекомендація Т. П. Краснобаєва про ощадливе розкриття параоссальної флегмони розглядається і зараз як обов'язковий компонент оперативної допомоги (при наявності такої флегмони). Але основне значення хірурги надають втручанню на внутрішньокістковому вогнищі запалення. Створення хірургічного благополуччя — адекватної декомпресії в останньому — досягається в залежності від віку хворого і поширеності патологічного процесу, постановкою голок Касірського чи Алексюка, доповнюваного остеоперфораціями [Бурин М. Д., 1997; Ормантаев К. С., 1979].

Певною мірою змінилася також оцінка ургентності патології. Небезпека розвитку токсико-септичного шоку змушує віднести ГГО до ургентної патології з терміновими підготовкою і оперативним втручанням [Дикова А. А., 1974; Красовская Т. В., 1993].

Більша частина дітей з ГГО після оперативного втручання отримує інфузійну терапію в умовах дитячого реанімаційного відділення, де поряд з інфузійною корекцією метаболічних, імунологічних порушень, парентерального харчування, оксигено-баротерапії, екстракорпоральної та ентеральної детоксикації проводиться цілеспрямована антибіотикотерапія [Бідненко С. І., 1999; Рахимов С. Р., 1988; Ситковский Н. Б., 2000].

Антибіотикотерапія, залежно від перебігу захворювання, застосовується авторами повторними курсами протягом 25—60 днів під контролем чутливості мікрофлори: внутрішньовенно, внутрішньом'язево, *per os*, у зону запалення в кістці (при пункціях, через вставлені голки, за допомогою електрофорезу).

Введення антибіотика в осередок запалення може створити максимальну його концентрацію. Але порушення мікроциркуляції в цій зоні (набряк, спазм і тромбоз судин, високий тиск) знижує ефективність такого підведення, що змусило Б. М. Боднаря і співавторів, 1997; Г. Н. Акжигітова, Я. Б. Юдіна, 1998 застосовувати внутрішньоартеріальне введення антибіотиків у спеціальних розчинах через надчеревну артерію.

Цей вид підвищення концентрації антибіотика в осередку запалення при ГГО має ті ж труднощі, що й внутрішньокісткові

інстиляції, небезпека ж тромбозу магістральних судин значно вища.

Враховуючи дані літератури, можна надіятись на суттєве підвищення концентрації антибіотика в осередку запалення за допомогою ліпосомальних препаратів.

### *1.1. Ліпосоми як основа створення медичних препаратів*

Ліпосоми — штучно (на межі біології і фізики) створені везикули, стінка яких складається з двох шарів молекул фосфоліпідів (рис. 1), що дозволяє розцінювати і використовувати цю форму як найближчу модель мембрани живої клітини [Марголис Л. Б., 1986; Румон В. Е., 1979].

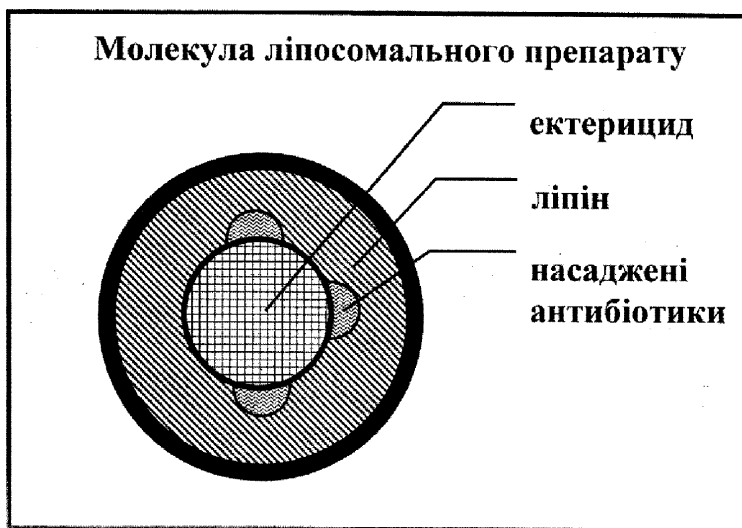
З часу першої публікації в 1965 р. увага до ліпосом надзвичайно зросла завдяки їх здатності включати у внутрішнє водне середовище водорозчинні, а в ліпідний бішар — водонерозчинні речовини, передаючи їх через мембрану в цитоплазму клітини. Ці властивості дозволяють використовувати ліпосоми для дослідження мембран клітини, вводячи в останню різні хімічні та біологічні фактори, застосовувати для доставки в зону патологічного процесу медичних препаратів (цитостатиків, антибіотиків, інсуліну, інших гормонів, контрастних та імуномодуючих речовин тощо).

Технологія промислового виготовлення, стандартизація і, особливо, зберігання ліпосомальних препаратів (ЛП) на сьогоднішній день — невирішена проблема. В 1988 р. на засіданні Ради з біотехнологій АМН СРСР була затверджена програма широких робіт у цьому напрямку, які з розпадом Союзу були призупинені. Лише в Москві, Кемерово та Харкові в лабораторіях медичних інститутів певні дослідження ще проводяться.

Авторами розроблено багато методів приготування ЛП шляхом обігу фаз фосфоліпідів [Ringelmann R., 1990; Awawastki V., 1998] пресування везикул ліпідів у таблетки [135], використання для створення ліпосом жирових мікрокрапельок молока, масла або вершків. Введенням у мембрану ліпосом вірусних, бак-

теріальних фрагментів можна досягти значного підвищення їх імуногенності [Швец В. И., 1991].

Для діагностики і лікування деяких злоякісних пухлин застосовувались ліпосоми з імуномодуляторами і радіоактивним випромінювачем [Ryton В. Е., 1979]. Позитивний клінічний ефект застосування ЛП автори спостерігали при цукровому діабеті, гіпоксичних станах [Крейнес В. М., 1990; Сергеев С. Г., 1990]. Виражене покращення (майже в 3 рази) перебігу експериментального туберкульозу легень відмічено при інгаляціях рифампіцину і протитуберкульозних препаратів у ліпосомах [Курунов Ю. Н., 1995].



*Рис. 1.1. Схема ліпосоми.*

Підшкірне введення ліпосом [Сергеев С. Г., 1990] не дає негативних морфологічних і функціональних змін в органах і системах. Депонуючись у місці введення ліпосоми протягом доби поширюються лімфогенно і депонуються в печінці через 24 години, тоді як до 80% введених внутрішньовенно ЛП вже через 2 години знаходиться в печінці.

Автори відзначають виражену позитивну дію підшкірного введення ліпосом на локальні гнійні процеси. При цьому зафіксовано накопичення препарату в патологічно змінених тканинах, у зв'язку з чим повторне введення ЛП доцільне лише через 7 діб.

Застосування ЛП підвищує проникнення антибіотиків через зовнішню мембрану стінки клітини грамнегативних мікроорганізмів. Для підвищення ефективності ЛП як сприятливе дисперсне середовище використовується ектерицид (продукт водного гідролізу риб'ячого жиру).

Експериментальні дані і клінічні дослідження застосування ліпосом з депонованими в них цілескерованими препаратами при інфікованих ранах, гнійно-запальних захворюваннях органів грудної клітини та черевної порожнини свідчать про значне покращення перебігу запального процесу, суттєве підвищення ефективності комплексного лікування [Крепс Е. М., 1981; Теміров Ю. П., 1984; Швеє В. И., 1990, Шраєр Т. И., 1994].

Коротко узагальнюючи підрозділ, необхідно підкреслити основні компоненти позитивного впливу застосування ліпосом:

- \* транспортування в зону запалення цілескерованих антибіотиків;
- \* концентрація та пролонгація дії ЛП в зоні ураження;
- \* позитивний вплив на клітинні мембрани макроорганізму в зоні ураження як основа прискорення репаративних процесів.

## *1.2. Імунологічна відповідь у дітей, хворих на остеомієліт*

Існування різних клінічних форм гострого гематогенного остеомієліту пов'язане, головним чином, з відмінностями в імунологічній характеристиці організму хворого.

Проведені імунологічні обстеження дітей з різними формами ГГО у різні періоди захворювання показали (табл. 1.2.1) виражену тенденцію, котра свідчить, що більш високу напругу та більш складні взаємовідносини у формуванні імунної відповіді

мали хворі з септико-піємічною (деяке підвищення Т-хелперної, фагоцитарної активності, рівня імуноглобулінів G) та токсико-септичною (більш значиме підвищення Т-хелперної групи, хелперно-супресорного індексу, ріст рівня Ig G, значення фагоцитарного числа) формами захворювання.

Таблиця 1.2.1.

*Загальні показники імунного статусу хворих ГГО з різними клінічними формами (M±m)*

Показники	Результати обстеження груп хворих						Достовірність різниць між групами	
	Локалізована n=36		Септико-піємічна n=19		Токсико-септична n=21			
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л		
Лейкоцити		8,42±0,71		9,27±0,33		9,18±0,52		
Лімфоцити	37,4	3,15±0,36	35,87	3,32±0,22	40,84	3,75±0,33		
Тзаг.	46,04	1,45±0,21	50,59	1,68±0,30	52,28	1,96±0,20		
Т ст.	27,25	0,86±0,15	20,64	0,68±0,13	26,33	0,99±0,11		
Т тр	30	0,94±0,14	35,32	1,17±0,13	35,79	1,34±0,15	≈0,05	
Ттч	16,93	0,53±0,09	19,46	0,65±0,17	17,37	0,65±0,12		
інд Ттр/Ттч	1,77		1,81		2,06			
Та спонтанні	44,21	1,39±0,14	43,74	1,45±0,18	41,79	1,57±0,10		
Та модульовані:								
Тимогеном	47,25	1,49±0,16	45,4	1,51±0,22	40,96	1,54±0,31		
інд Та мод /Та спонт.	1,07		1,04		0,98			
Гліцирамом	44,82	1,41±0,21	42,94	1,43±0,19	40,08	1,50±0,29		
інд Та мод/Та спонт.	1,01		0,99		0,95			
Антибіотиками	43,46	1,37±0,29	48,59	1,61±0,21	47,22	1,77±0,35		
інд Та мод/Та спонт.	0,99		1,11		1,13			
Фагоцитарний показник нейтрофілів	52,52±3,82		58,29±4,22		38,3±3,15		<0,05	<0,05
Фагоцитарний	8,46±0,51		7,34±0,27		6,90±0,42		≈0,05	

індекс нейтрофілів(од.)								
Імуноглобулін М г/л	1,67±0,70		1,60±0,58		1,49±0,29			
Імуноглобулін А г/л	1,24±0,12		1,59±0,41		1,49±0,36			
Імуноглобулін G г/л	8,15±1,08		12,21±1,09		13,3±2,16		<0,05	<0,05
Індекс Тзаг / Т спонт.	1,04		1,16		1,25			

Існуючі відмінності в імунологічній характеристиці трьох клінічних форм захворювання на ГГО проявляються виразніше при порівняльній оцінці динаміки імунологічних показників за стадіями хвороби.

Структурною основою формування відмінностей в імунній відповіді служать основні субпопуляції Т-лімфоцитів та взаємозв'язуючий їх показник — регуляційний хелперно-супресорний індекс.

При локальній формі ГГО типовим в імунному статусі хворих є швидкий, протягом перших днів захворювання, перехід до високого (в 1,5—2 рази вище регіональної норми) хелперно-супресорного індексу (табл. 1.2.2), що за своєю природою відповідає формуванню своєчасної активної імунної відповіді.

Таблиця 1.2.2

*Імунологічні показники хворих локальною формою гострого гематогенного остеомієліту (M ± m)*

Показники	Періоди і результати обстеження							
	1-2 день n=29		3-14 день n=22		15-40 день n=29		41- і більш n=17	
	%	10 <sup>9</sup> /л	%	10 <sup>9</sup> /л	%	10 <sup>9</sup> /л	%	10 <sup>9</sup> /л
Лейкоцити	8,60±0,74	10,1±0,99	х	89,9±0,82	х	6,69±1,02	х	8,60±0,74
Лімфоцити	31,3±3,52	3,16±0,63	38,89±2,01	3,22±0,39	37,54±2,21	2,51±0,37	41,86±2,15	3,6±0,41
Е-РОК	42,89±2,81	1,35±0,20	48,95±2,10	1,56±0,27	46,57±2,11	1,19±0,15	49,14±2,32	1,77±0,16
Ест-РОК	27,33±2,17	0,86±0,17	21,2±2,90	0,68±0,17	34,29±2,77	0,86±0,21	26,17±3,13	0,94±0,27
Етр-РОК	26,0±3,02	0,82±0,15	34,67±3,00	1,12±0,09	28,57±2,08	0,72±0,13	30,71±2,96	1,11±0,09

Етч-РОК	19,55±2,13	0,62±0,09	10,89±3,22	0,35±0,10	18,43±4,10	0,46±0,12	18,86±3,34	0,68±0,10
інд Тх/Тс	1,33		3,18		1,55		1,63	
Та спонт.	36,33±2,97	1,15±0,16	43,55±2,33	1,4±0,21	45,1±3,12	1,13±0,17	51,86±3,43	1,87±0,22
Та мод.	х	х	х	х	х	х	х	х
А) тимогеном	46,44±1,99	1,47±0,19	44,44±2,08	1,43±0,24	46,14±3,19	1,16±0,21	52,0±2,24	1,87±0,35
Інд Та мод./ Та спонт	1,28		1,02		1,03		1	
Б) гліцирамом	47,55±2,17	1,50±0,22	37,89±2,41	1,22±0,17	42,29±2,88	1,06±0,28	51,57±2,27	1,86±0,20
Інд Та мод./ Та спонт.	1,3		0,87		0,94		0,99	
В) антибіотиками	39,50±3,22	1,25±0,30	37,4±3,35	1,2±0,29	42,65±3,9	1,07±0,33	54,3±4,07	1,95±0,49
Інд Та мод / Та спонт.	1,09		0,84		0,95		1,04	
Фагоцитарний показник нейтрофілів	46,55±2,83		54,22±2,8		52,0±1,77		57,3±3,03	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів (од)	7,07±1,08		8,14±1,27		8,79±1,31		9,83±0,91	
Імуноглобулін М г/л	1,48±0,58		1,77±0,34		1,66±0,43		1,78±0,55	
Імуноглобулін А г/л	1,16±0,19		1,29±0,22		1,12±0,39		1,39±0,47	
Імуноглобулін G г/л	10,04±1,11		9,86±1,15		10,51±0,99		12,2±1,27	
Інд Та заг. / Т спонт	1,18		1,11		0,97		0,95	

Інколи цей процес забезпечується лише за рахунок збільшення Т-хелперної групи лімфоцитів, що частіше відбувається при відповідності резервів імунної системи (чи їх перевищенні) відносно сили антигенного подразнення. В інших випадках ріст хелперно-супресорного індексу забезпечується двояким процесом: збільшенням Т-хелперів та зниженням групи Т-супресорів. При цьому відбувається зміна як структурних, так і абсолютних показників. Теофілінрезистентна субпопуляція збільшується з 26,0 до 34,67% ( $p < 0,05$ ), що відповідає 0,32 Г/л та 1,12 Г/л; теофілінчутлива субпопуляція знижується з 19,55 до 10,89% ( $p < 0,05$ ) при відповідних абсолютних кількостях  $\pm 0,09$  та  $\pm 3,00$  Г/л (табл. 1.2.3.).

Проте зниження супресорного контролю, і це особливо важливо, зберігається недовго, і вже з 15-го дня від моменту надходження в стаціонар відносна величина Ттч-лімфоцитів повертається практично до початкового рівня (18,43%), а ще через 2—3 тижні відновлюється їх абсолютна кількість ( $0,68 \times 10^9$  /л).

Друга важлива обставина полягає в тому, що ці позитивні зміни лімфоцитарної ланки знаходяться у прямому зв'язку з позитивними змінами фагоцитарної та гуморальної ланок (табл. 1.2.2.).

Фагоцитарний показник нейтрофілів максимально збільшується у перші 3 дні лікування з 46,55% до 54,22%, тоді як у наступні 2—3 тижні — ще лише на 3%. Концентрація IgM вже при першому обстеженні має підвищений рівень, а з 3-го дня лікування перевищує максимальну регіональну норму (додаток: табл. 5).

Таким чином, у хворих з локальною формою гематогенного остеомієліту з трьох ланок імунної системи, котрі забезпечують адекватність імунної відповіді, всі три мають позитивну кількісно та якісно достатню динаміку протягом усього періоду спостереження. Нормалізація імунологічних показників за термінами лікування практично збігається з клінічними або незначно відстає.

Для хворих з септико-піємічною формою гематогенного остеомієліту характерною є поява у ранні строки захворювання підвищеного супресорного контролю. Вже з 3-го дня стаціонарного лікування абсолютний рівень Ттч-лімфоцитів вищий регіональної норми на 20—30% та у 2—3 рази, показник у хворих з локальною та токсико-септичною формами ( $p < 0,05$ ).

У зв'язку з високим рівнем показника Ттч-лімфоцитів регуляторний індекс у цей період захворювання дорівнює 1,0, що значно нижче норми і що, на перший погляд, нелогічно для клінічно важкого періоду з явищами загальної інтоксикації та активними проявами місцевого процесу. Але саме при такому співвідношенні основних субпопуляцій Т-лімфоцитів у початкові періоди захворювання і лікування (з перевагою Ттч груп), в імунному статусі хворих. Уже з 15-го дня формується класичне функціонально робоче та прогностично більш сприятливе співвідношення Ттр і Ттч груп лімфоцитів та обов'язковою відсутністю показників з абсолютною величиною нижче регіональної норми) (табл. 1.2.3.).



Таблиця 1.2.3.

*Імунологічні показники хворих септико-піємічною формою  
гострого гематогенного остеомієліту*

Показники	Періоди і результати обстеження					
	3-14 день		15-40 день		41- і більш.	
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л
Лейкоцити	х	12,33±1,74	х	8,79±1,55	х	6,70±1,37
Лімфоцити	29,33±3,39	3,62±0,28	37,29±2,12	3,28±0,33	41,00±2,11	2,75±0,31
Е-РОК	47,33±3,19	1,71±0,19	57,43±2,20	1,88±0,24	47,00±2,73	1,29±0,36
Ест-РОК	25,0±2,32	0,90±0,10	21,43±3,06	0,70±0,27	15,50±3,54	0,43±0,39
Етр-РОК	28,67±2,10	1,04±0,13	46,29±3,30	1,52±0,21	31,00±3,18	0,85±0,30
Етч-РОК	28,67±3,05	1,04±0,21	17,71±2,20	0,58±0,11	12,00±2,76	0,33±0,17
інд Тх/Тс	1,00		2,61		2,58	
Та спонт.	44,00±2,12	1,59±0,35	42,71±3,01	1,40±0,28	44,50±3,22	1,22±0,40
Та мод.	х	х	х	х	х	х
А) тимогеном	43,00±3,30	1,56±0,21	43,71±3,42	1,43±0,26	49,50±4,17	1,36±0,33
інд Та мод./ Та спонт	0,98		1,02		1,11	
Б) гліцирамом	46,33±2,44	1,68±0,17	35,00±3,73	1,15±0,29	47,50±3,98	1,31±0,41
інд Та мод./ Та спонт.	1,06		0,82		1,07	
В) антибіотиками	47,77±3,24	1,73±0,37	50,50±4,05	1,66±0,37	47,50±4,40	1,31±0,44
інд Та мод./ Та спонт.	1,09		1,19		1,07	
Фагоцитарний показник нейтрофілів	65,00±2,12		57,86±3,66		52,00±3,33	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів (од)	6,77±1,11		8,26±1,12		6,98±0,94	
Імуноглобулін М г/л	1,90±0,24		1,58±0,47		1,32±0,15	
Імуноглобулін А г/л	1,35±0,18		1,37±0,35		2,04±0,21	
Імуноглобулін G г/л	12,98±1,09		9,96±0,83		13,70±1,34	
інд Та заг. / Т спонт	1,08		1,35		1,06	

Абсолютна кількість Т-хелперної субпопуляції на початку спостереження хворих з септико-піємічною формою ГГО є достатньою і майже відповідає найбільш активному рівню Т<sub>тр</sub> у хворих з локалізованою формою ГГО (1,04 проти  $12 \times 10^9$  /л), що

у взаємозв'язку з активно працюючими ланками імунної системи (фагоцитарною та гуморальною) на фоні стандартного протокольного лікування забезпечує позитивну клінічну динаміку у хворих. Тим більше, що з 15-го дня госпіталізації абсолютна кількість Т-теофілінрезистентної групи (табл. 2.2.3) стає значно вищою первинного рівня ( $1,52 \times 10^9$  /л;  $P < 0,05$ ), а Т-теофілінчутливої — значно нижче первинного рівня (0,58 Г/л проти 1,04;  $p < 0,01$ ). В результаті цих змін регуляторний індекс підвищується з 1,0 до 2,61 од., набуває клінічно значимого рівня та зберігає його до кінця лікування.

Але якщо на третьому етапі спостереження (15—40-а доба) підвищення індексу  $T_{tr}/T_{tc}$  зумовлюється активним збільшенням лімфоцитів  $T_{tr}$ -субпопуляції при зниженні (в межах норми)  $T_{tc}$ -субпопуляції, що свідчило про активність відповідності їхніх функціональних можливостей клінічному стану хворого, то на 4-му етапі спостереження (41-а доба і пізніше) підвищене значення регуляторного індексу забезпечується зниженням абсолютних величин вже обох субпопуляцій ( $T_{tr}$  — до  $0,85 \times 10^9$  /л;  $T_{tc}$  — до  $0,33 \times 10^9$  /л;  $p < 0,05$ ).

А ці зміни, як і зміни на першому етапі захворювання, є об'єктивними ознаками реактивної ситуаційної дисфункції імунної системи. Регулювання внутрішніх міжклітинних взаємовідносин традиційними засобами стимулюючого характеру (метилурацилом, левомізолом та ін.) погіршує зовнішню імунну відповідь, що проявляється неадекватними змінами абсолютних величин показників та їх кількісних співвідношень, отже відрізняється від їх динаміки в ході оптимально організованої імунної відповіді, особливо у хворих локальною формою ГГО. Клінічне покращення стану хворих та одужання у всіх випадках значно випереджає етап нормалізації імунологічних показників.

Таким чином, дуже повільний перехід регуляторного індексу у хворих септико-піємічною формою ГГО до клінічно значущого показника (з 1,0 до 2,61 од.), котрий ні на одному з етапів спостереження не досяг максимальної величини, відміченої у хворих локальною формою (3,18 од.), та різкі перепади абсолютної кількості основних субпопуляцій Т-лімфоцитів дозволили нам говорити про реактивну ситуаційну дисфункцію лімфоцитарної ланки.

За нашими спостереженнями, активізація Т-теофілінчутливої субпопуляції як підсилення супресорного контролю частіше відбувалась при наявності дисфункціональних змін у Т-хелперній групі, мала пряму залежність від глибини її дисфункції, зберігалась протягом всього періоду цих порушень, коливаючись у певних межах. У зв'язку з цим ми розглядали низький хелперно-супресорний індекс як необхідний компенсаторний етап у динаміці імунологічних показників, зумовлений самостійним усуненням існуючих порушень у міжклітинній кооперації (з найбільшою вірогідністю у вигляді збільшення Тх2-лімфоцитів, які мають здатність за участю каскаду своїх інтерклеїнінів формувати надлишкову гіперактивну імунну відповідь — порушувати хід захисної реакції).

Активність фагоцитарної та гуморальної ланок імунної системи хворих цієї групи є дещо вищою, ніж у дітей з локальною формою ГГО, але ця різниця не відповідає статистичному порозу достовірності.

Ми вважаємо, що формування та важкість перебігу даної клінічної форми ГГО є наслідком не лише функціональної недостатності лімфоцитарної ланки, але і недостатності взаємопов'язаних компенсаторних механізмів фагоцитарної та гуморальної ланок.

Динаміка імунологічних показників хворих токсико-септичною формою ГГО за деякими параметрами була схожа з імунологічною характеристикою хворих септико-піємічною формою, але має суттєві відмінності: вже з третього дня лікування абсолютна кількість лейкоцитів та лімфоцитів різко зменшується (до 7,55 та  $2 \times 10^9$  /л відповідно) та визначається на 38,8% нижче, ніж у хворих септико-піємічною формою (табл. 2.2.4). І впродовж усього другого етапу спостереження при більш високих рівнях відносних показників абсолютні величини лімфоцитарної ланки залишаються низькими, в низці випадків — статистично значимими. Регуляторний індекс становить 1,70 од., що відповідає регіональній нормі (додаток: табл. 5). Рівням нормі відповідають відносні та абсолютні величини основних субпопуляцій Т-лімфоцитів.

Необхідно підкреслити, що виявлення в осіб, які спостерігаються, показників імунного статусу в межах регіональної норми

в період маніфестних клінічних проявів є прямим свідченням відсутності в них адекватної імунної реактивності і, відповідно, наявності одного або кількох варіантів імунної недостатності (того чи іншого рівня порушень). Відсутність позитивної динаміки імунологічних показників протягом перших двох етапів спостереження зумовлює та пояснює високий ступінь важкості клінічного стану хворих (табл. 1.2.4).

Таблиця 1.2.4.

*Імунологічні показники хворих токсико-септичною формою гострого гематогенного остеомієліту*

Показники	Періоди і результати обстеження							
	1-2 день n=21		3-14 день n=19		15-40 день n=20		41- і більше n=21	
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л
Лейкоцити	х	14,67±1,98	х	7,55±1,36	х	8,40±1,31	х	6,22±1,63
Лімфоцити	40,67±2,08	5,97±1,30	35,3±2,74	2,68±0,32	47,00±2,46	3,95±0,41	40,2±3,43	2,50±0,34
Е-РОК	45,0±2,34	2,69±0,52	55,0±3,66	1,47±0,30	52,0±2,58	2,03±0,56	57,11±3,24	1,43±0,79
Ест-РОК	32,0±2,15	1,91±0,38	23,0±2,77	0,62±0,31	18,0±3,42	0,71±0,24	32,33±3,11	0,81±0,22
Етр-РОК	34,33±2,65	2,05±0,44	30,33±2,90	0,81±0,18	28,5±3,77	1,13±0,20	46,0±2,48	1,15±0,34
Етч-РОК	15,0±1,97	0,89±0,11	17,83±2,35	0,48±0,06	19,0±3,17	0,75±0,11	17,67±2,62	0,44±0,09
інд. Тх/Тс	2,29		1,70		1,5		2,6	
Та спонт.	39,0±3,11	2,33±0,35	49,67±2,71	1,33±0,21	32,5±3,05	1,28±0,22	46,0±3,14	1,15±0,25
Та мод.								
А) тимогеном	37,39±2,75	2,23±0,47	51,0±3,17	1,37±0,32	37,0±3,56	1,46±0,39	38,5±3,80	0,96±0,41
Інд. Та мод./ Та спонт	0,96		1,03		1,14		0,83	
Б) гліцирамом	43,67±3,05	2,61±0,29	43,17±3,14	1,16±0,22	37,0±3,82	1,46±0,29	36,5±4,08	0,91±0,38
Інд. Та мод./ Та спонт.	1,12		1,03		1,14		0,79	
В) антибіотиками	42,9±3,38	2,56±0,42	44,0±2,24	1,18±0,35	50,2±3,53	1,98±0,30	51,80±3,84	1,29±0,34
Інд. Та мод / Та спонт.	1,10		0,89		1,55		1,12	
Фагоцитарний показник	27,33±3,22		52,83±5,16		33,0±2,67		40,5±3,41	

нейтрофілів							
Фагоцитарний індекс нейтрофілів (од)	4.4±1.20		9.92±0.98		5.1±1.02		8.24±1.45
Імуноглобулін М г/л	1.1±0.20		1.51±0.29		1.33±0.31		2.02±0.17
Імуноглобулін А г/л	2.2±0.32		1.78±0.24		0.97±0.19		1.03±0.17
Імуноглобулін G г/л	17.0±1.38		11.63±1.44		11.6±1.25		12.99±1.27
інд. Та заг / Т спонт	1.15		1.11		1.60		1.24

На третьому етапі спостереження (з 15-ї по 40-у добу) регуляторний індекс залишається низьким (1,5 од.), але абсолютні величини Ттр- і Ттч-лімфоцитів зростають, що є сприятливим прогностично, адже означає покращення клітинної кооперації та зростання функціональної активності лімфоцитарної ланки. Це реалізується в четвертому періоді спостереження у вигляді стійкого підвищення регуляторного індексу до 2,6 при збереженні збалансованих робочих рівнів Ттр і Ттч-лімфоцитів.

У фагоцитарній ланці за цей період показники двічі знижуються, на початку захворювання фагоцитарний показник дорівнює 27,5%, фагоцитарний індекс — 4,4 од.; в критичний третій період (15—40 днів) ці показники знову становлять 33,0% та 5,1 од. В ці ж періоди найменші значення мають рівні імуноглобуліну М (на 27,3—44,3% нижче, ніж на наступних етапах спостереження). Коливання імуноглобулінів інших класів не мають настільки чіткої залежності (табл. 1.2.4).

Ми припустили, що однією з причин різких перепадів показників фагоцитарної та гуморальної ланок в початковий період в імунному статусі хворих токсико-септичною формою ГГО є первинно компенсована імунна недостатність з низькими резервними можливостями. Підтвердженням цього є швидка зміна вимушеної та різко підвищеної активності усіх ланок імунної системи протягом перших днів спостереження на тривалі (2—4 тижні) їх зниження. Це по-перше. А по-друге, наступила дуже повільна активізація імунної реактивності, що

не забезпечує підвищення показників до рівня первинної імунної відповіді навіть при клінічному одужанні хворих.

Таким чином, у даній групі хворих наявність початкової імунної недостатності є головною причиною генералізації токсичної дії етіологічного чинника. При тому, безпосередня токсична дія на імунокомплектні клітини викликала їх кількісне, статистично значиме зниження, що визначило у 2 рази повільнішу активацію лімфоцитарної ланки і більш різкі перепади показників хворих токсико-септичною формою ГГО.

Глибокі відхилення імунологічних показників є передумовою не лише ускладнень основного захворювання, але й низької ефективності лікування хворих цією формою гострого гематогенного остеомієліту. Відсутність нормалізації імунологічних показників при нормалізації клінічного стану хворого зумовлює нестабільність клінічного прогнозу та передбачає подальше динамічне клініко-лабораторне спостереження.

В цілому, імунологічне дослідження хворих ГГО показало, що дане захворювання є результатом суттєвих порушень в імунній реактивності організму, і чим сильніший, тим глибший дефект імунної системи, тим виразніші важкість та генералізація клінічного перебігу хвороби.

При цьому важливо підкреслити, що даний ефект імунної системи може бути компенсований або субкомпенсований і не мати інших маніфестних проявів, зокрема ГГО.

Спостереження за динамікою імунологічних показників дозволяє визначити стан імунної системи на кожному етапі захворювання, дати оцінку адекватності базової терапії, прогнозувати подальший перебіг хвороби та своєчасно проводити корекцію лікувальної тактики.

При застосуванні в імунологічному обстеженні відповідних навантажувальних тестів із медичними препаратами можливий підбір індивідуальної тактики лікування хворого на будь-якій стадії хвороби та реконвалесценції.

## РОЗДІЛ 2.

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення запланованих завдань нами проведено дослідження 884 хворих дітей з гострим гематогенним остеомієлітом (ГГО), які лікувались в хірургічному відділенні Житомирської обласної дитячої лікарні в 1978—2000 рр. (рис. 2.1.).

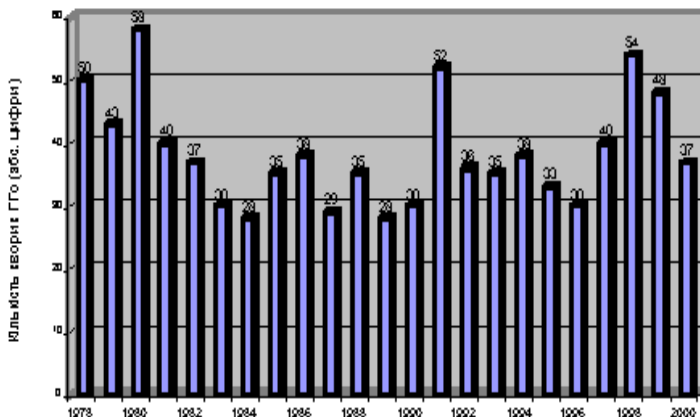


Рис. 2.1. Розподіл хворих на ГГО Житомирської області за роками (1978—2000)

Відносно своєчасно госпіталізовано до лікарні 37,7% хворих. Пізня госпіталізація обумовила значне збільшення тяжких форм ГГО (табл. 2.1.).

Таблиця 2.1.

Тривалість захворювання до госпіталізації	Форми ГГО		
	Локальна	Септико-піємічна	Токсико-септична і токсична
1-3 дні	187	114	33
4-8 днів	278	86	17
> 8 днів	77	90	2
Всього	542	290	52

Проте переважну частину хворих з токсико-септичною та токсичною формами через вкрай важкий загальний стан доставлено в перші 3 доби захворювання. Труднощі диференціації та інтенсивної терапії токсико-септичного шоку при цих формах змушувало об'єднувати хворих з токсичною та токсикосептичною формами в одну групу.

У відповідності з даними літератури ми також відмічаємо більшу частоту ГГО у хлопчиків (527 дітей — 60,5%). Як видно із таблиці 2.2., найбільш часто остеомієлітичний процес локалізувався в стегновій кістці (236 дітей — 25,4%), трохи рідше — у великій гомілковій та плечовій кістках (відповідно 20,0% і 14,3%). Множинні ураження кісток спостерігались у 84 дітей (9,1%), із них при септико-піємічній формі ГГО — у 55 (19%), у третій групі — у 29 (54,7%).

Якщо при септико-піємічній формі переважали гнійно-запальні вогнища в м'яких тканинах та паренхіматозних органах, то в найбільш важких дітей домінувала деструктивна пне-



вмонія з плевральними ускладненнями на фоні множинних уражень кісток.

Таблиця 2.2.

*Локалізація ГГО при різних формах захворювання*

Локалізація процесу в кістках	Форми ГГО				%
	Всього кісток з ГГО	Локальна	Септико-піємічна	Токсикосептична і токсична	
стегових	236	144	68	24	25,4
великого-мілкових	186	118	54	14	20,0
плечових	133	79	42	12	14,3
малогомілкових	71	52	14	5	7,7
ліктьових	56	33	20	3	6,0
променевих	45	27	17	1	4,8
ступні та кисті	68	51	12	5	7,3
плоских	50	38	8	4	5,4
множинних	84	-	55	9	9,1
Всього хворих	929 884	542	290	52	100

Частота ГГО в залежності від віку показана в таблиці 2.3. Дійсно, як і стверджують більшість авторів, переважну кількість хворих на ГГО складають діти шкільного віку (353 хворих — 39,9%). При перерахунку на рік життя ця кількість складає 39 хворих, тоді як на першому році життя ГГО спостерігався у 228 дітей, тобто в 6 разів частіше. Особливо високою частотою випадків характеризувався період новонародженості.

Таблиця 2.3.

*Частота форм ГГО в залежності від віку хворих*

Вік хворих	Форми захворювання			Всього	%
	Локальна	Септико-піємічна	Токсико-септична і токсична		
До 1 місяця	64	53	12	129	14,6
До 1 року	49	41	9	99	11,2
1—3 роки	59	44	6	109	12,3
4—6 років	127	63	4	194	22,0
7—15 років	243	89	21	353	39,9
Всього:	542	290	52	884	100,0

Передумовою захворювання на ГГО (провокацією або пусковим механізмом) найчастіше фіксує забій кінцівок (у 352 дітей — 39,8%), рідше — респіраторні захворювання, гнійно-запальні процеси шкіри та підшкірної клітковини. Лише в 37,4% випадків (341 хвора дитина) подібні явища не відмічені.

Очевидно, в сільській місцевості травматизація, як і несприятливі побутові умови, спостерігається частіше, що зумовило більш високу частоту захворювання у сільських дітей (55,1%).

Статистичні дослідження захворюваності дітей Житомирської області на ГГО виявили певну різницю між “чистими” та “забрудненими” районами внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Якщо в матеріалах 1986 року ця різниця недостовірна, то в 1991 році, і особливо в 1998 році, вона демонстративна (табл. 2.4 і 2.5).

Звертає на себе увагу майже однаковий рівень захворюваності в деяких “чистих” та “забруднених” районах, що пояснюється переселенням дітей у більш чисту зону.

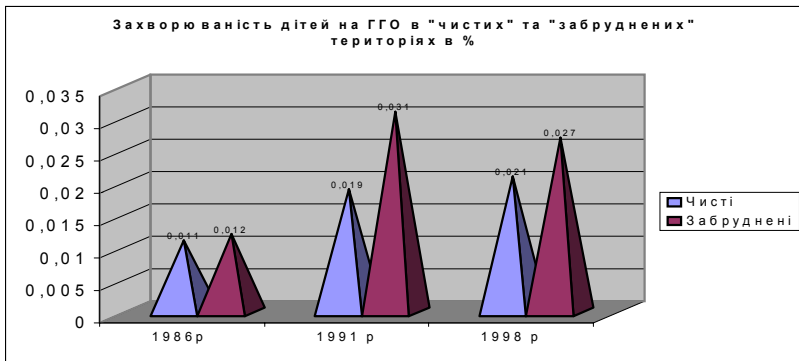
Дискусія щодо впливу на стан дітей тривалої дії малих доз радіації зумовила необхідність дослідження цього питання у хворих на ГГО дітей з різних регіонів області (табл. 2.4, табл 2.5).

В період з 1994 по 1999 рік у 56 хворих нами проводилось визначення сумарної поглинаючої дози по  $Cz^{-137}$  за допомогою лічильника випромінювання людини (ЛВЛ). У відповідності до методики ВНЦРМ (м. Київ) та ЦСМ (м. Біла Церква), в позі “північ” (зігнувшись сидячи) впродовж 3 хв. фіксувалась кількість імпульсів і розраховувалась на одиницю часу за формулою:

$$\frac{N_{z1} + N_{x2}}{2} \cdot i_{mn} / x_{\text{в}} \cdot Cz^{-137} \text{ (мкКи)}.$$

Необхідно відзначити, що доза внутрішнього накопичення по  $Cz^{-137}$  не перевищувала 0,06 мкКи. Спостерігалось приблизно рівномірне накопичення від 0,01 до 0,02 мкКи у 27 дітей із “чистих” регіонів області, тоді як у 29 хворих із забруднених територій доза накопичення коливалась від 0,03 до 0,06 мкКи.

Таблиця 2.4.



Таблиця 2.5.

*Частота захворюваності (у %) дітей Житомирської області в „чистих” та „забруднених” районах*

№ з/п	Найменування районів	1991	1998
<b>„чисті”</b>			
1.	Андрушівський	0,014	0,013
2.	Баранівський	0,019	0,020
3.	Бердичівський	0,010	0,011
4.	Брусилівський	0,004	0,026
5.	Романівський	0,027	0,028
6.	Житомирський	0,008	0,011
7.	Коростишівський	0,031	0,031
8.	Любарський	0,014	0,014
9.	Попільнянський	0,028	0,028
10.	Радомишльський	0,021	0,022
11.	Ружинський	0	0
12.	Червоноармійський	0,031	0,036
13.	Черняхівський	0,037	0,028
14.	Чуднівський	0,011	0,023
<b>„забруднені”</b>			
15.	Володарсько-Волинський	0	0,012
16.	Ємільчинський	0,030	0,033
17.	Коростенський	0,012	0,009

18.	Лугинський	0,043	0,047
19.	Малинський	0,024	0,028
20.	Народицький	0,082	0,049
21.	Новоград-Волинський	0,015	0,016
22.	Овруцький	0,020	0,023
23.	Олевський	0,022	0,026

Зміни навколишнього середовища та соціального стану населення, погіршення фінансування медичних закладів, неконтрольоване поширення антибіотиків мають значний вплив на етіологічні фактори, в тому числі і при ГГО. Бактеріологічне дослідження вмісту кістково-мозкового каналу, параосальної флегмони, посіви крові проводилися при першому оперативному втручанні та повторно в динаміці через 5—7 днів (табл. 2.6.а.).

Таблиця 2.6а.

*Джерела виділення клінічно значимих штамів мікроорганізмів*

Біологічний матеріал	1978—1988 рр.		1989—2000 рр.	
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
Виділення із рани	298	70	401	86,9
Вміст кістково-мозкового каналу	201	47,5	275	59,6
Кров	98	23,2	183	39,6

Якісне вивчення мікрофлори у 80-ті роки було замінено на кількісне дослідження за прискороною методикою [118].

Як видно із даних таблиці 2.6б, переважаючим збудником ГГО залишається *s. aureus*, хоча частота його за період дослі-

дження знизилась з 60,4% до 52,2% за рахунок підвищення частоти *str. pyogenes* і *p. aurigenoza*, меншою мірою — *K. pneumoniae*.

В групі змішаної флори виявляли стафілококи в поєднанні з іншими збудниками, що найчастіше розцінювалось нами як коштамінація рани внутрішньолікарняною флорою. Про це свідчить той факт, що позитивні результати висівів крові (39,6% від усіх забраних аналізів) виявляють стафілокок в монокультурі. З позитивного боку нову методику бактеріальних досліджень характеризує значне зниження негативних результатів висівів (з 14,4% до 8,0%).

Таблиця 2.6б.

*Видова характеристика збудника ГГО у дітей  
(з вогнища запалення)*

Вид збудника	1978—1988 рр.	1989—2000 рр.
<i>S. aureus</i>	180 (60,4%)	267 (50,2%)
<i>str. pyogenes</i>	19 (6,3%)	89 (16,7%)
<i>p. aurigenoza</i>	18 (6,0%)	63 (11,8%)
<i>E. coli</i>	19 (6,3%)	32 (6,0%)
<i>K. pneumoniae</i>	7 (2,3%)	17 (3,2%)
Змішана флора	12 (4,0%)	21 (3,9%)
Не висіяно	43 (14,4%)	43 (8,0%)
Всього висівів:	298	532

Визначення чутливості клінічних штамів мікроорганізмів проводили методом паперових дисків, шляхом дифузії в агар. Нами використовувались диски з антибіотиками (табл. 2.7.). Чутливість або нечутливість визначали за діаметром зони росту.

Виявлена в процесі дослідження чутливість мікрофлори до застосовуваних антибактеріальних препаратів підтверджує спо-

стереження авторів і свідчить про наростаючу стійкість збудників ГГО до антибіотиків.

Таблиця 2.7.

*Результати дослідження чутливості флори із вогнища ураження до антибіотиків*

Вид збудника	Чутливість до антибіотиків (у % від кількості хворих)									
	пеніцилін	оксацилін	ампіцилін	гентаміцин	цефтріаксон	цефазолін	цефотаксим	ристоміцин	поліміксин	лінкоміцин
золотистий стафілокок	20	33	30	60	88	65	60	38	х	68
піогенний стрептокок	13	22	20	61	62	60	62	30	х	41
кишкова паличка	7	9	12	58	56	61	50	28	х	38
клебсієла	1	0,8	7	15	16	22	31	18	х	37
паличка синьо-зеленого гною	х	х	х	37	31	8	6	18	88	2,3

Проведені нами розрахунки залежності форми і важкості перебігу ГГО від виду збудника показали, що такий зв'язок не є достовірним ( $\chi_1^2 = 1,59$ ;  $n_1^1 = 34$ ;  $p = 0,8$ ). Очевидно форма і важкість перебігу захворювання обумовлені не стільки видом збудника, скільки імунною резистентністю дитячого організму. Винятком були випадки ГГО, викликані пневмококом: у всіх дітей з цим збудником спостерігалась септико-піємічна, токсична

ко-септична і токсична форми захворювання. Різниця в цьому випадку статистично значима ( $\chi^2 = 23,3$ ;  $n_2^1 = 4$ ;  $p_2 < 0,01$ ).

Окремо досліджувалась залежність форми ГГО від кількості мікробів — збудників у зоні ураження (табл. 2.8.) у 145 хворих (17 — токсико-септична і токсична форми, 38 — септико-піємічна і 90 — локальна). Мікробне число зони ураження коливалось від  $35$  до  $5 \times 10^6$  КУО в 1 мл.

Якщо мікробне число збудника становило  $1 \times 10^5$  КУО в 1 мл. і більше, у таких дітей спостерігалася токсико-септична і септико-піємічна форми ГГО; при  $5 \times 10^4$  КУО в 1 мл. і менше — переважала локальна форма ( $\chi^2 = 94,9$ ;  $n_3 = 4$ ;  $p < 0,01$ ).

Таблиця 2.8.

*Залежність форми ГГО від мікробного числа вогнища враження*

Кількість виділених збудників КУО/мл	Всього хворих	Токсико-септична форма		Септико-піємічна форма		Локальна форма	
		Кількість хворих	частота, % (M+m)	Кількість хворих	частота, % (M+m)	Кількість хворих	частота, % (M+m)
$1 \times 10^5$ та більше	41	16	11,03±2,4	25	17,2±3,1	0	0
$5 \times 10^4$ та менше	104	1	0,7±0,68	13	8,9±2,3	90	62,1±3,9
Всього:	145	17	11,7±2,5	38	26,2±3,5	90	62,1±3,9

$$\chi^2 = 94,9 \quad n^1 = 145 \quad p < 0,01$$

Отримані дані дають підстави думати, що в обстежених хворих з ГГО вид збудника грає меншу роль у визначенні форми і важкості перебігу захворювання. Разом з тим, чітко встановлено взаємозв'язок між мікробним числом у вогнищі ураження та важкістю перебігу захворювання.



Взагалі, об'єм обстеження дітей з ГГО певною мірою залежав від форми захворювання і важкості його перебігу. У всіх хворих повторно досліджувались загальний аналіз крові, сечі, характер мікрофлори та її чутливість до антибіотиків; від 2 до 5 разів здійснювався рентгеноконтроль зони ураженої кістки.

При затяжному перебігу ГГО у дітей з септико-піємічною, токсично-септичною та токсичною формами досліджувались електроліти крові, кислотно-лужна рівновага, рівень білка крові та його фракцій. За показаннями проводилась ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки, ультразвукові дослідження, а в окремих випадках — комп'ютерна томографія в обласному діагностичному центрі.

Перелічені дослідження допомагали визначити хірургічну тактику та об'єм інтенсивної терапії гнійно-септичного процесу. Лікування останнього неможливе без корекції імунного опору дитячого організму, який базується на даних дослідження стану імунітету. У відповідності до методичних рекомендацій МОЗ України “Уніфіковані імунологічні обстеження хворих на стаціонарному та амбулаторному лікуванні” (К.: 1986) такі дослідження проведені в імунологічній лабораторії Житомирської обласної дитячої лікарні: у 36 хворих 1-ї групи з коротким терміном лікування (до 40 днів) і 40 хворих 2-ї групи (з терміном лікування більше 40 днів). На прикладі цих двох груп були вивчені як особливості імунологічного стану, так і контроль ефективності ліпосомних препаратів.

Нами вивчались 17 показників імунітету у відносному та абсолютному кількісних виразах (у відсотках або Гіга на 1 літр). Для обстеження брали 5 мл венозної крові з додаванням 25 од/мл гепарину. Абсолютний вміст лейкоцитів підраховувався в камері Горяєва. Визначення відносного та абсолютного вмістів лімфоцитів, лейкоцитарної формули проводилося в сухих мазках, пофарбованих за Папенгеймом—Крюковим. Визначення відносного та абсолютного вмістів Т-лімфоцитів (Т-заг.), кількості Т-теофілінрезистентних (Т-тр) та Т-теофілінчутливих (Т-тч) клітин, вмісту Т-активних (Т-а), спонтанних та модульованих, регуляторного індексу проводилось згідно з методиками Джондал Мендес (1992) в модифікації Р.В. Петрова із співавт. (1989). Фагоцитарний показник та фа-

гоцитарний індекс досліджувались за А. Штельцнером (1987), визначення сироваткових імуноглобулінів класу А, М, G — за Sp. Mancini в модифікації А. А. Титоляна із співавт. (1990).

Для визначення регіональної норми імунологічних показників проведено обстеження 117 здорових дітей міста Житомира та навколишніх територій. Діти підбирались випадково з різних вікових груп (додаток: таблиця № 5). Аналогічні обстеження проведені серед здорових дітей, які мешкають в зоні радіологічного контролю — всього 47 дітей з Овруцького, Коростенського, Лугинського та Ємільчинського районів (додаток: таблиця № 6).

Численні підтвердження високої ефективності ліпосомних препаратів (ЛП) у лікуванні запальних захворювань дають надію сподіватись на покращення результатів лікування ГГО. Для дослідження ми використали ліпосомні препарати, дозволені до застосування в медичній практиці фармакопейною ліцензією: ектерицид — n\96-376-11 МОЗ України, 1972 рік; ліпін — n\07 00-02-115. МОЗ України, 1986 рік.

До складу ЛП входять: ліпін — препарат, що виготовляється Харківським інститутом мікробіології та імунології ім. М.І. Мечнікова; ектерицид та антибіотик. ЛП виготовляли шляхом розведення 5 г сухого препарату ліпін у 10 мл фізіологічного розчину, додаючи один або два антибіотики (посвідчення на раціональну пропозицію № 3 від 23.12.1997 р. управління охорони здоров'я Житомирської облдержадміністрації).

Антибіотики підбиралися згідно з чутливістю виділених мікроорганізмів та їх сумісності. Дисперсія проходила під час струсу у шутель-камері впродовж 20 хвилин. Кількість антибіотиків, введених до складу ЛП, залежала від мікробного числа. Так, якщо мікробне число дорівнювало  $5 \times 10^5$  КУО млн в 1 мл і більше, застосовувалися два антибіотики; якщо менше  $5 \times 10^4$  КУО млн в 1 мл — то один. Така практика була зумовлена тим, що чим більше мікробне число у зоні ураження, тим більш важкі форми ГГО спостерігались у дітей.

В лабораторних умовах було проведено дослідження дії на виділений із рани стафілокок “чистого” антибіотика лінкоміцину та ЛП із насадженим на нього тим самим антибіотиком. Мікробне число виділеного збудника (золотистий стафілокок)

склало від  $5 \times 10^5$  до  $5 \times 10^6$  КУО в 1 мл. Бактеріальну суспензію готували шляхом змиву дводобової культури, вирощеної на м'ясо-пептонному агарі, трьома мілілітрами фізіологічного розчину, однак в дослідних та в контрольних серіях. Отриману суспензію додавали в дослідну ліпосомальну суспензію або у фізіологічний розчин з антибіотиком (контрольна група) в об'ємному співвідношенні 1:10 і при температурі інкубації 37°C. Ступінь загибелі виділених мікроорганізмів визначався шляхом висіву із суспензії через 3, 12 та 24 години інкубації. Всього було проведено 120 досліджень (60 дослідних та 60 контрольних) із висівом на м'ясо-пептонному агарі (МПА). Висіви проводили бактеріологічною петлею методом “бляшки”.

Таблиця 2.9.

*Вплив бактеріцидної дії ЛП в лабораторних умовах*

Всього штамів	Результати висівів					
	Через 3 години		Через 12 годин		Через 24 години	
	Кіль-ть	%	Кіль-ть	%	Кіль-ть	%
Дослідна група	3	10	4	20	3	35
Контрольна група	3	30	14	70	15	75

Як видно з таблиці 2.9, утворення бляшки на МПА (колоніє-утворюючі одиниці — КУО) після інкубації впродовж 3-х годин зафіксовано у 6-ти випадках (30%) контрольної групи та у 3-х випадках (10%) дослідної групи. При інкубації впродовж 12-ти годин візуальне збільшення “бляшки” на МПА зафіксовано у 14-ти випадках (70%) контрольної групи і в 4-х випадках (20%) дослідної групи. При тривалості інкубації впродовж 24-х годин візуальне збільшення “бляшки” на МПА через 24 години зафіксовано у 15-ти випадках (75%) контрольної та в 7-ми випадках (35%) дослідної групи.

Для вивчення дії ЛП у комплексному лікуванні ГГО було відібрано дві групи, по 50 дітей у кожній. Групи формувалися

шляхом випадкового підбору дітей у віці від 7-ми до 15-ти років. За основними показниками групи були репрезентативними. Така вікова група була вибрана у зв'язку з тим, що ці хворі мали великий діаметр кістково-мозкового каналу. Все це надавало можливість налагодити промивні системи для внутрішньокісткового крапельного підведення ЛП або розчину фурациліну (1:5000) із антибіотиками.

Першу групу склали діти, в комплекс лікування яких входили: операція — остеоперфорація; постановка голок у кістково-мозковий канал; розкриття та дренивання флегмони; антибіотикотерапія; внутрішньокісткове промивання розчином фурациліну з антибіотиком; щоденні перев'язки; УФОК; сеанси баротерапії; внутрішньовенні вливання.

Другу групу склали діти, в комплекс лікування яких замість розчину фурациліну були включені ЛП із насадженими на них антибіотиками. Цим хворим ЛП накладався також у вигляді пов'язок. Клінічна оцінка ефективності застосування ЛП базувалась на порівнянні даних про терміни нормалізації температури тіла, зникнення гіперемії, набряку м'яких тканин, тривалості виділення мікрофлори з рани, загоєння рани, тривалості стаціонарного лікування.

Для обробки первинного матеріалу, узагальнення та групування отриманих даних, порівняльного аналізу виведених показників та визначення їхньої статистичної достовірності використовувались сучасні методики статистичного дослідження.

## РОЗДІЛ 3.

# КЛІНІКА ГГО У ДІТЕЙ ЖИТОМИРСЬКОЇ ОБЛАСТІ

### *3.1. Особливості клінічної картини ГГО*

Після всебічного фундаментального висвітлення питань гематогенного остеомієліту можна було чекати, що розробка розділів клініки і діагностики втратить свою актуальність. Однак, з часом було видано низку монографій, значну кількість дисертацій і публікацій в періодиці, в яких постійно і деякою мірою порізно висвітлюються клініка і діагностика ГГО. Певні відмінності вказаних розділів з нашими спостереженнями зумовили необхідність приділити їм увагу.

Найбільшу групу склали хворі з локальною, місцевою формою ГГО (542 — 60,1%). Назвати її легкою можна було лише у частини дітей (у 118-21,8%), які госпіталізовані в ранні (до 3-х діб) терміни захворювання. У дітей з даною формою ГГО захворювання характеризувалося відносно повільним (протягом 2—5 діб) і досить чітким розвитком осередку запалення при незначній вираженості загальної реакції організму.

Місцеві прояви запалення суттєво відрізняються в різних вікових групах, при різних локалізаціях остеомієліту. Частіше першою скаргою матерів новонароджених і дітей раннього віку була обмеженість рухів, контрактура в суміжному суглобі, різкий неспокій дитини при спробі здійснити рух у ньому. набряк, інфільтрація, локальна болючість у зонах кінцівки з меншим розвитком м'яких тканин виникають раніше. При ГГО кісток

кульшового суглоба ці симптоми проявляються значно пізніше, їх зв'язок з тією чи іншою кісткою виявити важко навіть при повноцінному дослідженні.

У старших дітей скарги на інтенсивний, нерідко пульсуючий біль у кінцівці на стадії внутрішньокісткової флегмони не мають чіткої локалізації. На другу-шосту добу з переходом запалення на окістя місцева симптоматика більш виражена: пастозність змінюється болючим набряком, інфільтрацією м'яких тканин, з'являється контрактура в найближчому суглобі.

Ці явища, а також гіперемія шкіри, місцева температура стають особливо яскравими з розвитком параосальної флегмони. Як правило (в 57,2% при місцевій і значно частіше при загальних формах ГГО), виникав реактивний артрит з тією чи іншою кількістю випоту, але найбільша інфільтрація тканин і болючість визначаються в безпосередній близькості від суглоба.

Загальна реакція на осередок запалення в кістці також була варіабельною. У 64-х новонароджених з місцевою формою остеомиєліту виник як первинне і єдине вогнище запалення. Субфебрилітет, помірний неспокій у 39-ти дітей не звертали на себе увагу, і лише триваюча контрактура змусила звернутися до лікаря.

У 25-ти новонароджених спостерігався швидкий розвиток клініки: вже на другу добу після виникнення неспокою, контрактури температура тіла підвищувалась до 38° С і вище, спостерігалась відмова від їжі, диспептичні явища, наростання токсикоексікозу. У хворих першого року життя відмічалась подібна вираженість загальної симптоматики.

У дітей старше року з розвитку загальних ознак ГГО ми виділяли 3 варіанти. Майже третина хворих (28,4%) поступила в хірургічне відділення в задовільному стані з температурою до 38° С. Середня важкість відмічена у 217 хворих (45,4%), а саме: значні болі, неспокій, температура тіла вище 38° С, помірно виражені ознаки інтоксикації. Важкий стан у 125 дітей (26,2 %) характеризувався високою гіпертермією, маренням, судомами, нерідко блюванням, зневодненням, інтоксикацією, в окремих випадках — висипанням кропивки на тілі.

Для ілюстрації важкості місцевої форми ГГО приведемо виписку з історії хвороби № 468.

Хворий І., 7 років, доставлений в хірургічне відділення 17.01.1995 р., на шостий день захворювання, із скаргами на різкий біль у верхній третині правої гомілки і колінному суглобі, набряк і гіперемію тканин у цій області, неможливість ставати на ногу, підвищення температури тіла до  $39,3^{\circ}\text{C}$ , при якій хворий погано орієнтується. Звертає на себе увагу блідість шкірних покривів, сухість слизових оболонок, язика і неадекватність відповідей на запитання. PS — 128 за хвилину (температура  $+38,7^{\circ}\text{C}$ ), частота дихання — 28 за хвилину. Органи грудної клітки і черевної порожнини без патологічних змін. Положення в ліжку вимушене: права нога зігнута в колінному суглобі під кутом  $165^{\circ}$ . Правий колінний суглоб збільшений в об'ємі, інфільтрація, гіперемія, різка болючість доходить до середньої третини гомілки, венозний малюнок посилений. Після підготовки 17.01.1995 року проведено оперативне втручання: розкриття параосальної флегмони, остеоперфорація великогомілкової кістки у верхній третині (гній з кров'ю виділявся під великим тиском), постановка голок в метафізі (рис. 3.1), пункція і дренивання мікроіригатором колінного суглоба. Посів з кістково-мозкового каналу виявив золотистого стафілокока (50 млн. КУО в 1мл), чутливого до оксациліну. Посів крові дав ріст того ж збудника. Загальний аналіз крові 17.01.95 р., ер-3.2x  $10^{12}/\text{л}$ . Нь — 103 г/л, лейкоцити —  $8,6 \times 10^9/\text{л}$ , із них 18 паличкоядерних нейтрофілів, ШОЕ — 30 мм/год. При імунологічному обстеженні виявлено зниження кількості Т-лімфоцитів, збільшення Ig M та A.



*Рис. 3.1. Рентгенограма хворого І. після постановки голок*



Внутрішньом'язево отримував гентаміцин (по 80 мг 2 рази на добу) та внутрішньовенно — цефазолін (1,0 г 3 рази на добу). З 17.01 по 25.01. внутрішньокістково та в суглоб через промивну систему вводилася суміш 1 г ліпіну, 8 мл ектерициду, 2 мл 30% лінкоміцину на 500 мл фізіологічного розчину протягом доби.

Детоксикація розчинами за схемою форсованого діурезу була доповнена введенням антистафілококового гаммаглобуліну, антистафілококової плазми, УФОК, фізіотерапевтичними процедурами на ногу, ЛФК. Хворий отримав 3 курси антибіотиків (відповідно до чутливості мікрофлори). Голки видалені 08.02., рана зажила вторинним натягом. Загальний аналіз крові нормалізувався, показники клітинного та гуморального імунітету на день виписки (24.03.1995 р.) наблизились до норми. Контрольні огляди через 6 місяців і 3 роки виявили повне відновлення структури кістки (рис. 3.2.).



*Рис. 3.2. Рентгенограма гомілки тієї ж дитини через 3 роки*

Значні відмінності спостерігались і в клінічній картині септико-піємічної форми ГГО. У новонароджених і дітей першого року життя поява нових септичних вогнищ у кістках та м'яких тканинах була частіше одномоментною (в 53-х дітей — 56,5 %) і трохи рідше — послідовною.

Якщо в першій підгрупі виникнення декількох остеомієлітичних осередків, здавалось, не мало попередніх чітких запальних процесів, то в другій — первинне вогнище, недостатньо чи не ефективно ліковане, зумовлювало гематогенне поширення септичних уражень інших кісток і паренхіматозних органів. По суті, в перших випадках остеомієліт був первинним і набував

септико-піємічного характеру з самого початку, тоді як в інших остеомієліт був проявом сепсису і виникав через деякий час після початку основного захворювання.

Розвитку місцевої симптоматики у хворих цієї групи, як правило, передувало погіршення загального стану, підйом температури тіла до високих цифр, виражені неспокій чи в'ялість, відмова від їжі, диспептичні явища. Обмеженість рухів, контрактура в певному суглобі звертали на себе увагу на кінець першої — на другу добу після погіршення стану.

Локальна болючість виявляється краще при дозованій перкусії. Малопомітна спочатку припухлість наростала протягом однієї-двох діб, переростаючи в інфільтрат, над яким виникав набряк підшкірної клітковини і шкіри. Бліда шкіра поступово червоніє, набуває ціанотичного відтінку з розвитком венозного малюнка в різні терміни від початку захворювання.

Швидше проходить розвиток парасальної флегмони в нижній половині передпліччя, гомілки і особливо затримується у верхній третині стегна, в зоні кульшового суглоба, сідниці. Менш інтенсивно проявлялись осередки гнійного запалення в інших кістках і м'яких тканинах. Нерідко такі абсцеси виявлялися випадково при детальному огляді хворого, рентгенографії органів грудної клітки, ультразвуковому дослідженні паренхіматозних органів черевної порожнини.

Послідовний розвиток септичних уражень кісток на фоні антибактеріальної терапії основного запального процесу виявився через значний проміжок часу (нерідко через 5—10 днів). Як правило, хворі діти знаходились на стаціонарному лікуванні і діагностика гнійних уражень кісток виявлялася відносно раніше від часу виникнення перших клінічних симптомів, тобто частіше без значних деструктивних змін у кістках і суглобах, що дозволяло раніше застосовувати цілеспрямоване лікування і знижувати важкість інвалідизуючих ускладнень. З другого боку, на час появи симптомів ГГО хворий виводився з тяжкого стану. Це зменшувало небезпеку для життя і психологічно обумовлювало більш спокійне відношення до остеомієліту та небезпеки інвалідизації.

Для ілюстрації септико-піємічної форми ГГО наведемо випадок з історії хвороби № 1148. Новонароджена Т., 6 днів, госпіталізована в дитяче хірургічне відділення 30.12.1994 р. в стані

середньої важкості зі скаргами матері на неспокій дитини, підвищення температури тіла до  $38,7^{\circ}\text{C}$ , відсутність рухів у правому кульшовому суглобі. Скарги з'явилися 29.12.1994 р. — у день виписки з пологового будинку. Народилась від другої вагітності, перших нормальних родів з 8,5 бала за шкалою Апгара і масою тіла 3700 г. Прикладена до груді своєчасно. Виписана додому в задовільному стані.

При обстеженні праве стегно фіксоване в положенні згинання під кутом  $140^{\circ}$ , приведення —  $60^{\circ}$ , помірний набряк м'яких тканин у верхній третині, спроба розігнути стегно викликає різкий неспокій дитини. У нижній третині правого передпліччя виявлено інфільтрат  $2 \times 2,5$  см, на другому пальці лівої руки — гнійний пароніхій. Аналіз крові: ер.  $-4,6 \times 10^{12}/\text{л}$ ; Нв-156 г/л; л.-  $21,1 \times 10^9/\text{л}$ ; ШОЕ — 16 мл/год. Ан. сечі — N. Під місцевим знеболюванням проведена пункція правого кульшового суглоба, отримано 0,5 мл мутнуватої синовіальної рідини, введено 0,3 мл лінкоміцину.

Зроблено пункції м'яких тканин верхньої третини правого стегна в кількох місцях — даних за остеомиєліт не виявлено, підведено 0,25 мл лінкоміцину. Після пункції розкрита параосальна флегмона нижньої третини правої променевої кістки, розкрито пароніхій. Накладені пов'язки з гіпертонічним розчином NaCl. Призначено: антибіотики (цефазолін внутрішньовенно, лінкоміцин — до кістки), детоксикаційна інфузійна терапія, переливання антистафілокової плазми і гаммаглобуліну.

Через день розкриті параосальні флегмони верхньої третини правого стегна та верхньої третини лівої гомілки. У висівах гною виділений золотистий стафілокок, чутливий до гента-, канаміцину, цефалоспоринів, лінкоміцину. На рентгенограмі кульшових суглобів виявлено вивих правого стегна (рис. 3.3.).

Незважаючи на інтенсивну терапію, важкість стану наростала, приєднались дихальна недостатність, жовтяниця (білірубін — 256, непрямий — 185, прямий — 71). При УЗД в печінці виявлено декілька ехопозитивних окремих тіней без капсули. Через 12 діб з дня госпіталізації наступив летальний кінець. На секції: остеомиєлітичні вогнища вказаних локалізацій, множинні абсцеси печінки, абсцедуюча двобічна пневмонія. Нефекти-

вність лікування можна пояснити ранньою генералізацією сепсису з масивним ураженням печінки і легень.



*Рис. 3.3. Рентгенограма кульшових суглобів новонародженої Т. Набряк м'яких тканин, патологічний вивих правого стегна.*

Надзвичайна важкість хворих з токсико-септичною (46 дітей) і токсичною (6 дітей) формами ГГО була зумовлена токсикоінфекційним шоком, вираженість якого не давала можливості в перший-другий дні провести між ними диференціацію. Лише легкий перебіг дозволяв виключити “блискавичну”, адинамічну форму захворювання.

У таких дітей насамперед звертала на себе увагу велика швидкість розвитку критичного стану. Після незначної травми надвечір хворий починав скаржитися на інтенсивні нелокалізовані болі, частіше в стегні, відмовлявся навантажувати ногу, температура підвищувалась до 38—39°C. Протягом ночі приєднувалось марення, періодично втрачалась свідомість, виникали судоми. При гіпертермії тіла кінцівки були холодними, шкі-

ра — блідою з плямистими чи з петехіальними висипаннями. Артеріальний тиск значно знижений, пульс частий, м'який. Дихання прискорене, періоральний акроціаноз. Після випускання катетером сеча з міхура не надходить. Характерною була ослабленість тонів серця, тахікардія. В легенях у цей час хрипи не прослуховувались.

Незважаючи на відсутність у хворого свідомості, контрактура і обмеженість активних рухів у певному суглобі зберігалась. Поблизу цього суглоба відмічалась пастозність тканин. Пальпація, дозована перкусія цієї зони, як і спроби перевірити об'єм рухів, викликали негативну реакцію, вираженість якої зумовлювалась станом свідомості. Інфільтрація та набряк тканин на цей час ще не встигли розвинутись, хоча місце найбільшої болючості вдавалося виявити.

В переважній більшості хворих цієї групи (в 64,2%) був характерним низький лейкоцитоз ( $3,2-4,5 \times 10^9$ /л), тоді як нейтрофільний зсув лейкоцитарної формули зустрічався частіше. Водно-електролітні порушення при госпіталізації також ще не досягли великих змін, проте клінічні ознаки зневоднення виявлялись досить чітко. Метаболічний ацидоз спостерігався в більшості хворих.

Інтенсивна протишокова, детоксикаційна, антибактеріальна терапія в реанімаційному відділенні дозволяла вивести цих хворих з критичного стану і виконати термінове оперативне втручання. Як правило, з другого—третього дня інтенсивної терапії починали проявлятися вогнища запалення в інших кістках, легенях, м'яких тканинах, що суттєво змінювало клінічну картину захворювання. А такі септичні ускладнення, як піо-, піопневмоторакс, абсцеси печінки, септичні менінгіти, створювали безпосередню загрозу життю пацієнта.

Атипові форми гомогенного остеомієліту (первинно-хронічний ГО, склерозуючий Гарре, альбумінозний Ольє, абсцес Броді, антибіотичний Попкірова) не мають гострого перебігу і вимагають диференціації з хронічними захворюваннями, диспластичними процесами, доброякісними і злоякісними пухлинами кісток. Великі труднощі виникають при ускладненні диспластичних процесів гострим гнійним запаленням кісток.

Такі спостереження зустрічаються рідко, у зв'язку з цим доцільно подати виписку з історії хвороби № 1086.

Хворий С., 8 місяців, госпіталізований в реанімаційне відділення 09.12.1995 року з обласного опікового центру. 21.11.1995 року отримав кип'ятком опік правого надпліччя та грудної клітки. Лікувався в опіковому центрі, де захворювання ускладнилося стафілококовим сепсисом. Народився від другої вагітності, других нормальних пологів з масою 4500 г. Годувався материнським молоком, розвивався задовільно, нічим не хворів, щеплений згідно з графіком.

При госпіталізації температура тіла 38,9° С, стан тяжкий. Опікові рани надпліччя і передньої поверхні грудної клітки справа покриті сіруватими грануляціями. Органи грудної клітки, черевної порожнини без патології. Правий кульшовий суглоб збільшений в об'ємі за рахунок набряку та інфільтрації м'яких тканин. Активні і пасивні рухи в ньому різко обмежені через болючість.

Аналіз крові від 09.12.95 р.: Нв-102 г/л, ер.- $3,1 \times 10^{12}$ /л, л.- $19,6 \times 10^9$ /л, зсув лейкоцитарної формули вліво з ростом паличкоядерних нейтрофілів до 26%, ШОЕ — 32 мм/год, в сечі білок 0,136 г/л. Із крові висіяно золотистий стафілокок (50000 КУО/мл), не чутливий до антибіотиків.

Проведена пункція правого кульшового суглоба: отримано 3 мл гною, введено 0,5 мл лінкоміцину. В зв'язку з густим гноєм проведена артротомія з дренажуванням мікроірригатором, постановка голки в шийку правого стегна, також отримано густий гній, посів якого дав ріст золотистого стафілокока, не чутливого до антибіотиків.

На контрольній рентгенограмі кульшових суглобів виявлено підвивих головки правого стегна (рис 3.4). У зв'язку з цим накладено лейкопластирне витягнення за Шеде на 3 тижні з поступовим розведенням ніг.

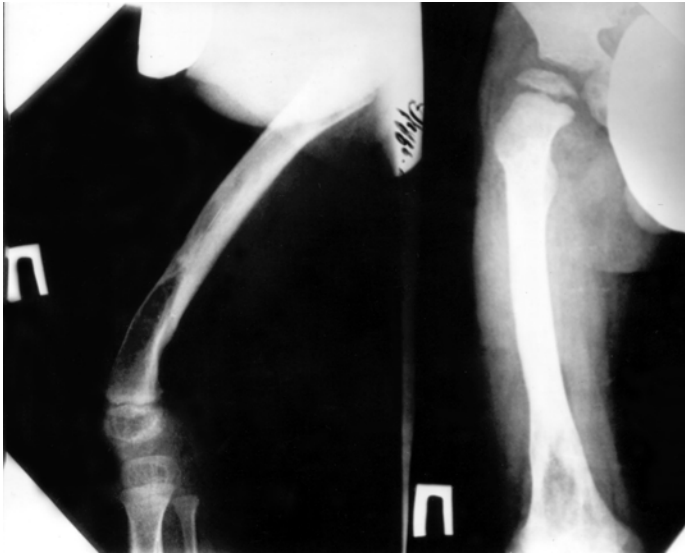
Хворий отримував інтенсивну антибактеріальну терапію (цефазолін, гентаміцин у вікових дозах, в промивну систему — ліпін 1,0 г, ектерицид — 3 мл, лінкоміцин 30% — 2 мл на 0,5 л фізрозчину протягом 10 днів). Застосовували детоксикацію розчинами глюкози, Рінгера, гемодезу, переливання свіжозамороженої антистафілокової плазми, УФОК, лазеротерапію, 5 разів плазмаферез.

Після заживлення опікових поверхонь, клінічного одужання 26.02.1996 року в задовільному стані виписаний додому. 16.03.1997 року повторно госпіталізований в дитяче хірургічне відділення в зв'язку з дугоподібною деформацією правого стегна без скарг на болі і з нормальною опірністю кінцівки. На рентгенограмі (рис 3.5) дугоподібна, відкрита більше назад, деформація стегнової кістки з різким потоншенням кортикального шару на передній поверхні, під яким поширене порожнисте утворення.



*Рис.3.4. Рентгенограма хворого С. при госпіталізації*





*Рис. 3.5. Рентгенограма хворого С. через 1 рік і 3 міс.*

Головка правого стегна сплюснена. Періостальних порушень не виявлено. Виникла підозра на хронічний остеомієліт. Під час пункції стегна в нижній його третині отримано білувату гнійно-подібну масу. Проведена операція видалення “гнійно-некротичних” мас, при гістологічному дослідженні встановлено діагноз фіброзної дисплазії.

При спостереженні в 1999—2000 роках довжина, структура і вісь правого стегна, форма головки відновились, зберігається підвивих головки (рис. 3.6.), з приводу чого планується пластика даху вертлужної западини.



*Рис.3.6. Рентгенограма хворого С. через 3 роки*

Труднощі діагностики атипової (антибіотичної) форми ГГО можна проілюструвати наступним спостереженням (історія хвороби № 1126). Хвора Б., 9 років, поступила в хірургічне відділення 15.02.2000 року зі скаргами на помірний біль у лівому кульшовому суглобі, кульгавість, періодичне підвищення температури тіла до 37,1—37,3° С. Захворіла 10.12.1999 року, коли з'явився біль у лівому КС, субфебрилітет. Госпіталізована в кардіологічне відділення з підозрою на ревматизм. Отримувала аспірин, індометацин, антибіотики. Виписана через 3 тижні з покращенням. На рентгенограмі деструктивних змін у стегновій, тазових кістках не виявлено. Вдома болі в КС періодично посилювалися, що змусило погодитись на госпіталізацію.

При клінічному обстеженні об'єм рухів у лівому КС повний, болючість при пальпації великого вертела і шийки лівого стегна, помірна гіпотрофія м'язів. Рентгенографія КС патології не виявила (рис. 3.7.).



*Рис. 3.7. Рентгенограма кульшових суглобів хворої Б. 9 років*

На комп'ютерній томографії кісток кульшових суглобів виявлені деструктивні зміни в зоні шийки та великого вертела лівої стегнової кістки (рис. 3.8.).



*Рис. 3.8. Комп'ютерна томографія кульшових суглобів хворої Б.  
(пояснення в тексті)*

При виконанні оперативного втручання (остеоперфорація, постановка голок у шийку і підвертельний відділ лівого стегна) отримано густий гній. Абсцеси дреновано мікроіригатором. Посів гною дав ріст золотистого стафілокока (5 млн. КУО / мл.), чутливого до гентаміцину, лінкоміцину, цефазоліну, цефтріаксону. Отримала 3 курси антибактеріальної терапії внутрішньокістково (ліпін + ектерицид 5 мл + лінкоміцин 30% — 2,0 на 500,0 фізіологічного розчину крапельно протягом доби, 8 днів), внутрішньом'язево (гентаміцин, цефтріаксон, амікоцин у вікових дозах), в електрофорезах, детоксикацію, стимуляцію антистафілококовою плазмою та гаммаглобуліном, розвантаження КС. Після повторних курсів фізіотерапії і ЛФК виписана з деякими обмеженнями рухів у кульшовому суглобі на амбулаторне лікування. Контрольний огляд — через 1, 3, 6 місяців: відновлення структури проксимального відділу стегна за рентгенологічними даними, повний об'єм рухів у суглобі.

В даному випадку клінічна симптоматика не давала підстав для пункційного дослідження. І лише комп'ютерна томографія дозволила обґрунтувати діагноз гематогенного остеомієліту з особливим перебігом запально-деструктивного процесу.

### *3.2. Імунологічні особливості клінічних форм ГГО*

Існування різних клінічних форм гострого гематогенного остеомієліту пов'язане головним чином з відмінностями в імунологічній характеристиці організму хворого.

Проведені імунологічні обстеження дітей з різними формами ГГО у різні періоди показали (таблиця 3.2.1.) виражену тенденцію, котра свідчить, що більш високу напругу у формуванні імунної відповіді мали хворі з септико-піємічною (деяке підвищення Т-хелперної, фагоцитарної активності, рівня імуноглобулінів G) та токсико-септичної (більш значиме підвищення Т-хелперної групи, хелперно-супресорного індексу, ріст рівня IgG, зниження фагоцитарного числа) формами захворювання.

Таблиця 3.2.1.

*Загальні показники імунного статусу хворих ГГО  
з різними клінічними формами (M±m)*

Показники	Результати обстеження груп хворих						Достовірність різниць між групами	
	Локалізована n=36		Септико-пісмічна n=19		Токсико-септична n=21			
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л		
Лейкоцити		8,42±0,71		9,27±0,33		9,18±0,52		
Лімфоцити	37,4	3,15±0,36	35,87	3,32±0,22	40,84	3,75±0,33		
Тзаг.	46,04	1,45±0,21	50,59	1,68±0,30	52,28	1,96±0,20		
Т ст.	27,25	0,86±0,15	20,64	0,68±0,13	26,33	0,99±0,11		
Т тр	30	0,94±0,14	35,32	1,17±0,13	35,79	1,34±0,15	<0,05	
Ттч	16,93	0,53±0,09	19,46	0,65±0,17	17,37	0,65±0,12		
інд Ттр/Ттч	1,77		1,81		2,06			
Та спонтанні	44,21	1,39±0,14	43,74	1,45±0,18	41,79	1,57±0,10		
Та модульовані:								
Тимогеном	47,25	1,49±0,16	45,4	1,51±0,22	40,96	1,54±0,31		
інд Та мод /Та спонт.	1,07		1,04		0,98			
Гліцирамом	44,82	1,41±0,21	42,94	1,43±0,19	40,08	1,50±0,29		
інд Та мод/Та спонт.	1,01		0,99		0,95			
Антибіотиками	43,46	1,37±0,29	48,59	1,61±0,21	47,22	1,77±0,35		
інд Та мод/Та спонт.	0,99		1,11		1,13			
Фагоцитарний показник нейтрофілів	52,52±3,8		58,29±4,22		38,3±3,15		<0,05	<0,05
Фагоцитарний індекс нейтрофілів (од.)	8,46±0,51		7,34±0,27		6,90±0,42		<0,05	
Імуноглобулін М	1,67±0,70		1,60±0,58		1,49±0,29			

г/л							
Імуноглобулін А г/л	1,24±0,12		1,59±0,41		1,49±0,36		
Імуноглобулін G г/л	8,15±1,08		12,21±1,09		13,3±2,16	<0,05	<0,05
Індекс Тзаг / Т спонт.	1,04		1,16		1,25		

Існуючі відмінності в імунологічній характеристиці трьох клінічних форм захворювання на ГГО стають зрозумілими лише при порівняльній оцінці динаміки імунологічних показників за стадіями хвороби.

Структурною основою формування відмінностей в імунній відповіді служать основні субпопуляції Т-лімфоцитів та взаємозв'язуючий їх показник — хелперно-супресорний індекс.

При локальній формі ГГО типовим в імунному статусі хворих є швидкий, протягом перших днів захворювання, перехід до високого (в 1,5—2 рази вище регіональної норми [додаток: табл. 5]) хелперно-супресорного індексу (табл. 3.2.2).

Таблиця 3.2.2.

*Імунологічні показники хворих локальною формою гострого гематогенного остеомієліту ( $M \pm m$ )*

Показники	Періоди і результати обстеження							
	1-2 день n=29		3-14 день n=22		15-40 день n=29		41- і більш n=17	
	%	10 <sup>9</sup> /л	%	10 <sup>9</sup> /л	%	10 <sup>9</sup> /л	%	10 <sup>9</sup> /л
Лейкоцити	8,60±0,74	10,1±0,99	x	89,9±0,82	x	6,69±1,02	x	8,60±0,74
Лімфоцити	31,3±3,52	3,16±0,63	38,89±2,01	3,22±0,39	37,54±2,21	2,51±0,37	41,86±2,15	3,6±0,41
Е-РОК	42,89±2,81	1,35±0,20	48,95±2,10	1,56±0,27	46,57±2,11	1,19±0,15	49,14±2,32	1,77±0,16
Ест-РОК	27,33±2,17	0,86±0,17	21,2±2,90	0,68±0,17	34,29±2,77	0,86±0,21	26,17±3,13	0,94±0,27
Етр-РОК	26,0±3,02	0,82±0,15	34,67±3,00	1,12±0,09	28,57±2,08	0,72±0,13	30,71±2,96	1,11±0,09
Етч-РОК	19,55±2,13	0,62±0,09	10,89±3,22	0,35±0,10	18,43±4,10	0,46±0,12	18,86±3,34	0,68±0,10
інд Тх/Тс	1,33		3,18		1,55		1,63	
Та спонт.	36,33±2,97	1,15±0,16	43,55±2,33	1,4±0,21	45,1±3,12	1,13±0,17	51,86±3,43	1,87±0,22
Та мод.	x	x	x	x	x	x	x	x

A) тимогеном	46,44±1,99	1,47±0,19	44,44±2,08	1,43±0,24	46,14±3,19	1,16±0,21	52,0±2,24	1,87±0,35
Інд. Та мод./ Та спонт.	1,28		1,02		1,03		1	
Б) гліцерамом	47,55±2,17	1,50±0,22	37,89±2,41	1,22±0,17	42,29±2,88	1,06±0,28	51,57±2,27	1,86±0,20
Інд. Та мод./ Та спонт.	1,3		0,87		0,94		0,99	
В) антибіотиками	39,50±3,22	1,25±0,30	37,4±3,35	1,2±0,29	42,65±3,9	1,07±0,33	54,3±4,07	1,95±0,49
Інд. Та мод. / Та спонт.	1,09		0,84		0,95		1,04	
Фагоцитарний показник нейтрофілів	46,55±2,83		54,22±2,8		52,0±1,77		57,3±3,03	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів (од)	7,07±1,08		8,14±1,27		8,79±1,31		9,83±0,91	
Імуноглобулін М г/л	1,48±0,58		1,77±0,34		1,66±0,43		1,78±0,55	
Імуноглобулін А г/л	1,16±0,19		1,29±0,22		1,12±0,39		1,39±0,47	
Імуноглобулін G г/л	10,04±1,11		9,86±1,15		10,51±0,99		12,2±1,27	
Інд. Та заг. / Т спонт.	1,18		1,11		0,97		0,95	

Деколи цей процес забезпечується лише за рахунок збільшення Т-хелперної групи лімфоцитів, що звичайно відбувалось при відповідності резервних можливостей імунної системи та сили антигенного подразнення. В даному випадку збільшення хелперно-супресорного індексу забезпечувалось двояким процесом: і збільшення групи Т-хелперів, і зниження групи Т-супресорів. При цьому відбувалась зміна як структурних, так і абсолютних показників. Теофілінрезистентна субпопуляція збільшилась з 26,0 до 34,67% ( $p < 0,05$ ), що відповідало 0,32 Г/л та 1,12 Г/л; теофілінчутлива субпопуляція знижувалась з 19,55 до 10,89 % ( $p < 0,05$ ), при відповідних абсолютних кількостях  $0,62 \pm 0,09$  Г/л та  $35 \pm 3,00$  Г/л (табл. 3.2.2.). Однак, зниження супресорного контролю, і це особливо важливо, зберігалось недовго, і вже з 15-го дня від моменту поступлення в стаціонар відносна величина Т-гч-лімфоцитів практично досягнула початкового рівня (18,43%), а ще через 2—3 тижні відновилась їх абсолютна кількість ( $0,68 \times 10^9$ /л) у прямій залежності від позитивних змін у Т-лімфоцитарної та гуморальної ланок (табл. 3.2.2.).

Фагоцитарний показник нейтрофілів до 3-го дня лікування збільшився з 46,55% до 54,22%, тоді як в наступні 2—3 тижні ще лише на 3%. Концентрація IgM вже при першому обстежен-



ні мала підвищений рівень, а з 3-го дня лікування перевищувала максимальну регіональну норму (додаток: табл. 5).

Таким чином, у хворих на гострий гематогенний остеомієліт з локалізованою формою з чотирьох ланок імунної системи, котрі забезпечують адекватність імунної відповіді, всі чотири мали позитивну кількість та якісно достатню динаміку протягом всього періоду спостереження. Нормалізація імунологічних показників за термінами лікування практично співпадала з клінічними або незначно відставала.

Для хворих з септико-піємічною формою на гострий гематогенний остеомієліт характерною є поява у ранні строки захворювання активного супресорного контролю. Вже з 3-го дня стаціонарного лікування абсолютний рівень Тс вище регіональної норми на 20—30% і у 2—3 рази вище, ніж цей показник у хворих з локалізованою та токсико-септичною формами ( $p < 0,05$ ). У зв'язку з цим хелперно-супресорний індекс у цей період захворювання дорівнює 1,0, що значно нижчий норми і, на перший погляд, нелогічний для клінічно важкого періоду з явищами загальної інтоксикації та активними проявами місцевого процесу.

Таблиця 3.2.3.

*Імунологічні показники хворих септико-піємічною формою гострого гематогенного остеомієліту*

Показники	Періоди і результати обстеження					
	3-14 день		15-40 день		41 і більше	
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л
Лейкоцити	x	12,33±1,74	x	8,79±1,55	x	6,70±1,37
Лімфоцити	29,33±3,39	3,62±0,28	37,29±2,12	3,28±0,33	41,00±2,11	2,75±0,31
Е-РОК	47,33±3,19	1,71±0,19	57,43±2,20	1,88±0,24	47,00±2,73	1,29±0,36
Ест-РОК	25,0±2,32	0,90±0,10	21,43±3,06	0,70±0,27	15,50±3,54	0,43±0,39
Етр-РОК	28,67±2,10	1,04±0,13	46,29±3,30	1,52±0,21	31,00±3,18	0,85±0,30
Етч-РОК	28,67±3,05	1,04±0,21	17,71±2,20	0,58±0,11	12,00±2,76	0,33±0,17
інд Тх/Тс	1,00		2,61		2,58	

Та спонт.	44,00±2,12	1,59±0,35	42,71±3,01	1,40±0,28	44,50±3,22	1,22±0,40
Та мод.	x	x	x	x	x	x
А) тимогеном	43,00±3,30	1,56±0,21	43,71±3,42	1,43±0,26	49,50±4,17	1,36±0,33
Інд. Та мод./ Та спонт.	0,98		1,02		1,11	
Б) гліцирамом	46,33±2,44	1,68±0,17	35,00±3,73	1,15±0,29	47,50±3,98	1,31±0,41
Інд. Та мод./ Та спонт.	1,06		0,82		1,07	
В) антибіотиками	47,77±3,24	1,73±0,37	50,50±4,05	1,66±0,37	47,50±4,40	1,31±0,44
Інд. Та мод / Та спонт.	1,09		1,19		1,07	
Фагоцитарний показник нейтрофілів	65,00±2,12		57,86±3,66		52,00±3,33	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів (од.)	6,77±1,11		8,26±1,12		6,98±0,94	
Імуноглобулін М г/л	1,90±0,24		1,58±0,47		1,32±0,15	
Імуноглобулін А г/л	1,35±0,18		1,37±0,35		2,04±0,21	
Імуноглобулін G г/л	12,98±1,09		9,96±0,83		13,70±1,34	
Інд. Та заг. / Т спонт.	1,08		1,35		1,06	

Не дивлячись на високу активність Т-лімфоцитів-супресорів, абсолютна кількість Т-хелперної субпопуляції на початку спостереження хворих з септико-піємічною формою ГГО була достатньою і майже відповідала найбільш активному рівню Тх у хворих з локалізованою формою ГГО (1,04 проти 1,12  $\times 10^9$ /л), що у відповідності з активно працюючими іншими ланками імунної системи (фагоцитарною та гуморальною) на фоні стандартного протокольного лікування забезпечувало позитивну клінічну динаміку у хворих. Тим більше, що з 15-го дня госпіталізації абсолютна кількість Т-хелперної групи (табл. 3.2.3.) стала значно вищою первинного рівня ( $1,52 \times 10^9$ /л;  $p < 0,05$ ). В результаті цих змін хелперно-супресорний індекс підвищився до 2,61 од., набув клінічно значимого рівня та зберігав його до кінця лікування.

Але якщо на третьому етапі підйом індексу Тх /Тс був зумовлений активним збільшенням лімфоцитів Ттр-субпопуляції при зниженні (в межах норми) Ттч-субпопуляції, і це свідчило про активність відповідності їхніх функціональних можливостей клінічному стану хворого, то на 4-му етапі підвищене значення регуляторного індексу забезпечувалось зниженням абсо-

лютних величин вже обох субпопуляцій (Ттр — до  $0,85 \times 10^9$ /л; Ттч — до  $0,33 \times 10^9$ /л;  $p < 0,05$ ).

Ці зміни, як і зміни на першому етапі, були об'єктивними ознаками ситуаційної реактивної дисфункції імунної системи — регулювання внутрішніх клітинних взаємовідносин погіршувало зовнішню імунну відповідь. Клінічне погіршення стану хворих та видужування у всіх випадках випереджало етап нормалізації імунологічних показників.

Таким чином, повільний перехід регуляторного індексу у хворих септико-піємічною формою ГГО до клінічного показника (з 1,0 до 2,61 од.), котрий ні на одному з етапів спостереження не досяг максимальної величини, відміченої у хворих локалізованою формою (3,18 од.), та різкі перепади абсолютної кількості основних субпопуляцій Т-лімфоцитів дозволили нам говорити про реактивну ситуаційну дисфункцію лімфоцитарної ланки.

За нашими спостереженнями, активізація Т-теофілінчутливої субпопуляції як підсилення супресорного контролю, звичайно, відбувалась за наявності дисфункціональних змін у Т-хелперній групі, мала пряму залежність від глибини її дисфункції і зберігалася протягом всього періоду цих порушень, коливаючись у певних межах. У зв'язку з цим ми розглядали низький хелперно-супресорний індекс як необхідний етап у динаміці імунологічних показників, зумовлений самостійним усуненням існуючих порушень у міжклітинній кооперації — збільшення Тх2-лімфоцитів.

Активність фагоцитарної та гуморальної ланок імунної системи хворих цієї групи була дещо вищою, ніж у дітей з локалізованою формою ГГО, але ця різниця була нижчою статистичного порогу достовірності.

Ми вважаємо, що важкість перебігу даної клінічної форми ГГО була наслідком не лише функціональної недостатності лімфоцитарної ланки, але й недостатності компенсаторних механізмів фагоцитарної та гуморальної ланок.

Динаміка імунологічних показників хворих токсико-септичною формою ГГО за низкою параметрів була схожою з імунологічною характеристикою хворих септико-піємічною формою, але мала суттєві відмінності: вже з третього дня ліку-

вання абсолютна кількість лейкоцитів та лімфоцитів різко зменшилась (до  $7,55$  та  $2,0 \times 10^9/\text{л}$  відповідно) та визначалась на  $38,8\%$  нижчою, ніж у хворих септикопемічною формою (табл. 3.2.4.).

Незважаючи на більш високі рівні відносних показників, протягом другого етапу спостереження абсолютні величини лімфоцитарної ланки залишались низькими, в низці випадків статистично значимими. Регуляторний індекс був рівним  $1,70$  од., що відповідало регіональній нормі (додаток: табл. 5). Рівням норми відповідали відносні та абсолютні величини основних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Відсутність позитивної динаміки імунологічних показників зумовлювала та пояснювала високий ступінь важкості клінічного стану хворих.

Таблиця 3.2.4.

*Імунологічні показники хворих токсико-септичною формою гострого гематогенного остеомієліту*

Показники	Періоди і результати обстеження							
	1-2 день n=21		3-14 день n=19		15-40 день n=20		41- і більш. n=21	
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л
Лейкоцити	x	14,67±1.98	x	7,55±1.36	x	8,40±1,31	x	6,22±1,63
Лімфоцити	40,67±2,08	5,97±1,30	35,3±2,74	2,68±0,32	47,00±2,46	3,95±0,41	40,2±3,43	2,50±0,34
Е-РОК	45,0±2,34	2,69±0,52	55,0±3,66	1,47±0,30	52,0±2,58	2,03±0,56	57,11±3,24	1,43±0,79
Ест-РОК	32,0±2,15	1,91±0,38	23,0±2,77	0,62±0,31	18,0±3,42	0,71±0,24	32,33±3,11	0,81±0,22
Етр-РОК	34,33±2,65	2,05±0,44	30,33±2,90	0,81±0,18	28,5±3,77	1,13±0,20	46,0±2,48	1,15±0,34
Етч-РОК	15,0±1,97	0,89±0,11	17,83±2,35	0,48±0,06	19,0±3,17	0,75±0,11	17,67±2,62	0,44±0,09
інд. Тх/Тс	2,29		1,70		1,5		2,6	
Та спонт.	39,0±3,11	2,33±0,35	49,67±2,71	1,33±0,21	32,5±3,05	1,28±0,22	46,0±3,14	1,15±0,25
Та мод.								
А) тимогеном	37,39±2,75	2,23±0,47	51,0±3,17	1,37±0,32	37,0±3,56	1,46±0,39	38,5±3,80	0,96±0,41
Інд. Та мод./ Та спонт	0,96		1,03		1,14		0,83	
Б) гліцирамом	43,67±3,05	2,61±0,29	43,17±3,14	1,16±0,22	37,0±3,82	1,46±0,29	36,5±4,08	0,91±0,38
Інд. Та мод./ Та спонт.	1,12		1,03		1,14		0,79	
ІВ) антибіотиками	42,9±3,38	2,56±0,42	44,0±2,24	1,18±0,35	50,2±3,53	1,98±0,30	51,80±3,84	1,29±0,34

Інд. Та мод / Та спонт.	1.10		0.89		1.55		1.12	
Фагоцитарний показник нейтрофілів	27.33±3.22		52.83±5.16		33.0±2.67		40.5±3.41	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів (од)	4.4±1.20		9.92±0.98		5.1±1.02		8.24±1.45	
Імуноглобулін М г/л	1.1±0.20		1.51±0.29		1.33±0.31		2.02±0.17	
Імуноглобулін А г/л	2.2±0.32		1.78±0.24		0.97±0.19		1.03±0.17	
Імуноглобулін G г/л	17.0±1.38		11.63±1.44		11.6±1.25		12.99±1.27	
Інд. Та заг. / Т спонт.	1.15		1.11		1.60		1.24	

На третьому етапі спостереження (з 15-го по 40-й день) хелперно-супресорний індекс залишався низьким (1,5 од.), але абсолютні величини Ттр- і Ттч-лімфоцитів зростали, що було сприятливим прогностично, тому що означало погіршення клітинної кооперації та функціональної активності лімфоцитарної ланки. Це було реалізовано у вигляді стійкого підвищення регуляторного індексу до 2,6 при збереженні збалансованих робочих рівнів Тх і Тс.

У фагоцитарній ланці за цей період показники двічі знижувались, фагоцитарний показник дорівнював 27,5 %, фагоцитарний індекс — 4,4 од.; в критичний третій період ці показники склали відповідно 33,0 % та 51 од. В ці ж періоди найменші значення мали рівні імуноглобуліну М (на 27,3-44,3 % нижчі, ніж на наступних етапах спостереження).

Коливання імуноглобулінів інших класів не мали настільки чіткої залежності (табл. 3.2.4.). Ми припустили, що однією з причин різких перепадів показників фагоцитарної та гуморальної ланок була їх вимушена різко підвищена активність у період найменшої зрілості лімфоцитарної ланки з наступним кількісним балансом.

Таким чином, у даній групі хворих безпосередня токсична дія на імунокомпетентні клітини викликала їх кількісне, статистично значиме зниження, що визначило у 2 рази більш повільну активацію лімфоцитарної ланки і більш різкі перепади показників фагоцитарної і гуморальної ланок у порівнянні з динамікою імунологічних показників хворих токсико-септичною формою ГГО.

Глибокі відхилення імунологічних показників були передумовою не лише ускладнень основного захворювання, але й низької ефективності лікування хворих цією формою гострого гематогенного остеомієліту. Відсутність нормалізації імунологічних показників при нормалізації стану хворого зумовлювала нестабільність клінічного прогнозу та передбачала подальше динамічне клініко-лабораторне спостереження.

### *3.3. Особливості імунної відповіді у дітей з ГГО, які проживають на територіях радіологічного контролю*

Перед початком нашого дослідження було проведено обстеження 100 дітей Овруцького району (зона радіологічного контролю), які були здоровими і відпочивали у піонерських таборах (додаток: табл. 6). Дані показники рахували як відносно середньосумарну величину показників для дітей, які проживають на забруднених територіях.

Результати імунологічного обстеження хворих з різними клінічними формами гострого гематогенного остеомієліту дали чітку схематичну характеристику основних відмінностей імунної реактивності.

У хворих, котрі проживають в умовно чистій зоні, базові показники (загальне абсолютне число лейкоцитів та лімфоцитів) зростали адекватно важкості клінічної форми захворювання і не мали нелогічних підйомів або спадів (табл. 3.3.1.), що було однією з ознак загальної збалансованості імунної відповіді. Загальна маса лейкоцитів у хворих локалізованою формою ГГО склала  $8,23 \pm 0,1$  Г/л; абсолютна кількість лімфоцитів —  $3,1 \pm 0,20$  Г/л і  $3,58 \pm 0,27$  Г/л, відповідно. Аналогічну залежність зберігали всі показники Т-залежної групи лімфоцитів (величини рівнів Тзаг., Ттр., Ттч.) та мали прямо пропорційну відповідність важкості клінічної форми захворювання. При цьому основні субпопуляції Т-лімфоцитів змінювались односкеровано. Регуляторний індекс динамічно наростав. Фагоцитарна ланка мала дещо більш високе кількісне представництво у хворих на септико-піємічну форму ( $p > 0,05$ ) і значимо більш низьке у хворих токсико-септичною формою ( $p = 0,05$ ) порівняно з цим

показником у хворих локалізованою формою ГГО, що в цілому забезпечувало стабільність імунологічного статусу. Гуморальна ланка була об'єктивно рівноцінною у хворих усіх трьох груп з дещо більшим рівнем імуноглобулінів у хворих токсико-септичною формою як найбільш клінічно важкою.

Враховуючи, що даний спосіб статистичної обробки результатів імунологічного обстеження нівелював суб'єктивні особливості внутрішньої динаміки кожної з клінічних форм ГГО і зберіг лише загальні відмінності, можна на основі вищеведеного з певною долею достовірності стверджувати, що в цілому формування імунної відповіді у хворих, що проживають на екологічно чистих територіях, адекватно їхньому клінічному стану та збалансоване за реактивністю всіх ланок імунної системи.

Таблиця 3.3.1.

*Імунологічний статус хворих  
з різними клінічними формами ГГО,  
які проживають на екологічно чистих територіях*

Показники	Результати обстеження груп хворих						Достовірність різниці між групами		
	Локалізована n=29		Септико-піємічна n=10		Токсико-септична n=10		1-2	1-3	2-3
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л			
Лейкоцити		8,23±0,1.08		9,48±0,62		11,92±0,84			
Лімфоцити	38.33±2.09	3.15±0.20	37.62±1.82	3.58±0.27	32.45±2.03	3.87±0.24		=0.05	
Тзаг.	44.48±2.00	1.40±0.17	48.67±1.63	1.73±0.22	50.96±2.29	1.97±0.20	=0.05	=0.05	
Т ст.	25.87±1.58	0.81±0.13	23.78±1.71	0.84±0.18	28.67±1.48	1.11±0.15			
Т тр	28.81±1.51	0.91±0.19	34.11±1.81	1.21±0.14	33.75±1.66	1.31±0.21	<0,05	<0,05	
Ттч	16.89±1.43	0.53±0.12	18.89±1.65	0.67±0.12	16.54±1.80	0.64±0.16			
інд. Ттр/Ттч	1.70		1.80		2.04				
Та спонтанні	39.75±2.15	1.25±0.11	40.56±±2.02	1.44±0.10	40.25±2.33	1.56±0.13			
Та модульовані:									
Тимогеном	44.12±2.01	1.39±0.16	42.17±2.17	1.50±0.19	41.03±2.44	1.59±0.24			
інд. Та мод./Та спонт.	1.11		1.04		1.02				

Гліцирамом	43.55±2.39	1.37±0.14	45.28±2.33	1.61±0.24	37.39±2.52	1.45±0.18			
інд. Та мод./Та спонт.	1.10		1.12		0.93				
Антибіотиками	41.95±2.54	1.32±0.11	46.69±2.48	1.66±0.20	45.22±2.49	1.77±0.25			
інд. Та мод./Та спонт.	1.06		1.15		1.14				
Фагоцитарний показник нейтрофілів	51.04±2.4		55.11±4.07		44.66±2.93		=0.05	=0.05	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів (од)	7.9±1.57		6.74±0.80		6.36±0.12				
Імуноглобулін М г/л	1.77±0.43		1.67±0.39		1.75±0.55				
Імуноглобулін А г/л	1.44±0.38		1.28±0.41		1.53±0.44				
Імуноглобулін G г/л	10.70±1.11		11.11±1.32		12.87±0.99		<0,05	<0,05	
Індекс Тзаг. / Т спонт.	1.12		1.20		1.27				

Порівняльна оцінка параметрів імунного статусу хворих, що проживають в екологічно несприятливій зоні (зона, де середньорічна паспортна доза радіоактивного опромінення складає 0,52—1,92 мЗв), показала, що внутрішні зв'язки імунологічних показників у хворих різними клінічними формами мали різноскеровану динаміку. І ця обставина була однією з основних відмінностей імунного статусу жителів “чорнобильської зони” в порівнянні з імунним статусом хворих, що проживали в екологічно благополучній зоні.

Рівень абсолютного числа лейкоцитів був найбільшим у хворих локалізованою формою і склав  $9,15 \pm 0,80$  Г/л (табл. 3.3.2). У хворих септико-піємічною формою ГГО абсолютна кількість лейкоцитів була на 24-25 % нижчою і склала  $7,0 \pm 0,64$  Г/л та  $6,9 \pm 0,66$  Г/л відповідно.

Більш низькі показники загального числа лейкоцитів у хворих з септико-піємічною та токсико-септичною формами в порівнянні з хворими локалізованою формою ( $p < 0,05$ ) свідчили про низькі функціональні можливості цієї популяції клітин та недостатність компенсаторних механізмів, котрі проявились у відповідь на високе агентарне (токсичне і септичне) подразнення.

Це положення статистично значимо підтверджувалось більш високим рівнем лейкоцитів у хворих з такими ж клінічними фо-



рмами ГГО, котрі проживають на умовно чистих територіях ( $9,48 \pm 0,62$  Г/л та  $11,92 \pm 1,084$  Г/л відповідно),  $p < 0,05$ ), та динамікою цього показника в своїй групі спостереження.

У хворих, що проживають в “чорнобильській зоні”, відмічались суттєві особливості в рівнях та співвідношенні Т-геофілінрезистентної та Т-геофілінчутливої фракції лімфоцитів (табл. 3.3.2.).

Звертала на себе увагу відсутність послідовної позитивної динаміки величини регуляторного індексу, котра відмічалась у хворих, що проживають на чистих територіях.

Таблиця 3.3.2.

*Імунологічний статус хворих з різними клінічними формами ГГО, які проживають на територіях радіологічного контролю*

Показники	Результати обстеження груп хворих						Достовірність різниць між групами		
	Локалізована n=17		Септико-піємічна n=16		Токсико-септична n=11				
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	1-2	1-3	2-3
Лейкоцити		9,15±0,80		7,0±0,64		6,9±0,66	=0,05	=0,05	
Лімфоцити	33,25±2,02	3,04±0,28	29,5±2,33	2,76±0,31	47,45±3,01	3,27±0,39			
Тзаг.	68,4±4,15	2,08±0,15	48,0±3,57	1,32±0,19	51,0±3,61	1,67±0,14	=0,01	=0,05	
Т ст.	28,0±3,03	0,85±0,17	26,0±2,73	0,72±0,16	24,4±2,43	0,80±0,12			
Т тр	51,41±3,50	1,56±0,19	30,5±3,88	0,84±0,13	31,46±3,15	1,03±0,10	<0,01	=0,05	
Ттч	15,0±2,82	0,46±0,13	28,6±2,22	0,75±0,11	18,54±2,31	0,61±0,12			
інд Ттр/Ттч		3,43		1,07		1,68			
Та спонтанні	61,75±3,27	1,88±0,21	47,0±2,44	1,39±0,17	43,5±2,70	1,42±0,19	=0,05		
Та модульовані:									
Тимогеном	59,58±3,33	1,81±0,27	48,0±2,13	1,33±0,19	41,25±2,55	1,35±0,23			
інд. Та мод./Та спонт.		0,96		1,02		0,95			
Гліцирамом	54,0±2,90	1,64±0,25	50,0±2,21	1,38±0,21	43,37±2,76	1,42±0,18			
інд Та мод./Та спонт.		0,87		1,06		1,0			
Антибіотиками	55,0±2,77	1,67±0,22	49,7±2,04	1,37±0,17	48,21±2,30	1,58±0,14			
інд Та мод./Та спонт.		0,89		1,05		1,11			

Фагоцитарний показник нейтрофілів	39,83±3,4		69,0±5,12		30,45±3,09			
Фагоцитарний індекс нейтрофілів(од)	7,95±1,51		9,9±1,38		7,6±0,42		=0,05	=0,05
Імуноглобулін М г/л	1,10±0,69		1,65±0,75		1,37±0,46			
Імуноглобулін А г/л	0,6±0,12		2,40±0,44		1,28±0,28		<0,05	<0,05
Імуноглобулін G г/л	10,87±1,07		16,36±1,13		12,82±0,94		<0,05	<0,05
Індекс Тзаг. / Т спонт.		1,11		1,02		1,17		

Найменший його показник зареєстровано у хворих септико-піємічною формою (1,06 од.), а найбільший — у хворих з локалізованою формою (3,34 од.). Відповідно у хворих локалізованою формою визначався найбільший рівень Ттр-лімфоцитів при найменшому рівні Т-теофілінчутливих (1,56±0,19 Г/л та 0,46±0,13 Г/л, а у хворих септико-піємічною формою — навпаки: Т-теофілінрезистентна субпопуляція була найменшою у даній групі спостереження, а Т-теофілінчутлива фракція — найбільшою (0,84 ±0,13 Г/л та 0,75±0,11 Г/л відповідно). Тобто зміни, зареєстровані в динаміці основних субпопуляцій Т-лімфоцитарної ланки хворих, що проживають у зоні радіологічного неблагополуччя, свідчили, що міжклітинні кооперативні зв'язки в імунокомпетентних клітин принципово відрізнялися від таких у хворих, що проживають на екологічно чистих територіях.

За нашими припущеннями, враховуючи додатковий статистичний аналіз у цих умовах, можлива активація Тх2-лімфоцитів, що у хворих токсико-септичною формою ГГО створює необхідність посилення супресорного контролю і значимого зниження Т-хелперної групи лімфоцитів. У хворих локалізованою формою провокується неадекватно високий рівень Т-хелперів (у 2 рази більший, ніж у хворих, котрі проживають в умовно чистій зоні) при зниженому або нормальному рівні супресорного контролю.

Різкі відмінності в динаміці функціональних субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих локалізованою, септико-піємічною і токсико-септичною формами ГГО всередині своєї групи поясню-

вались нами наявністю в організмі хворого вогнищ імунного подразнення різної потужності. Така версія мала підтвердження з боку показників фагоцитарної та гуморальної ланок — найбільш високі рівні фагоцитозу зареєстровано у хворих септико-піємічною формою ГГО, котрі мали найнижчий хелперно-супресорний індекс.

Фагоцитарне число нейтрофілів перевищило аналогічні показники у хворих з локалізованою та токсико-септичною формами у 2—2,3 рази, фагоцитарний індекс — на 22—25%. Концентрації імуноглобулінів А, М, та G були найвищими також у хворих септико-піємічною формою в порівнянні з рештою у цій групі і складали  $1,65 \pm 0,75$  Г/л;  $2,40 \pm 0,14$  Г/л та  $16,3 \pm 1,13$  Г/л ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у хворих гострим гематогенним остеомієлітом, що проживають у зоні підвищеного радіоактивного забруднення, існуюча компрометація імунної системи, викликана впливом екологічних факторів, проявилася різними варіантами імунного реагування в залежності від дози антигенного подразнення. При дії низької дози формувалась імунна реакція, близька до гіперергічного типу, з неадекватно високим хелперним компонентом при нормальному або зниженому контролі з клінічними маніфестними симптомами локалізованої форми ГГО.

При дії підвищеної дози антигенного подразнення в лімфоцитарній реакції переважали супресорний компонент та стан реактивного пригнічення хелперної ланки, що клінічно проявлялась септико-піємічною або токсико-септичною формами ГГО.

Загальною відмінною особливістю імунної реактивності хворих ГГО, що проживають в “чорнобильській зоні”, була її неадекватність до зовнішнього подразнення: надмірно висока при невеликому подразненні і надмірно знижена при підвищеному подразненні, тоді як у хворих ГГО, що проживали в умовно чистій зоні, імунна реактивність була прямо пропорційна величині діючого антигенного подразнення і поступово наростала при його збільшенні.

Коротко підсумовуючи викладені вище матеріали досліджень, доцільно звернути увагу на таке:

— представлений матеріал дозволив нам зробити висновок про наявність в усіх хворих гострим гематогенним остеомієлітом різного ступеня компрометації імунної системи, котра має транзиторний або відносно постійний характер і об'єктивно реєструється за допомогою загальновідомих імунологічних методів;

— в імунологічній характеристиці хворих ГГО принципово важливим є положення про те, що певні зміни якісних і кількісних показників були передумовою погіршення клінічного стану та генералізації захворювання;

— для хворих токсико-септичною і токсичною формами характерний високий ступінь порушень у формуванні імунної відповіді: низький початковий рівень імунологічних показників, низькі компенсаторні можливості всіх ланок імунної системи, вкрай повільна позитивна динаміка і відсутність нормалізації імунного статусу при клінічному покращенні стану хворих;

— у хворих септико-піємічною формою відмінною особливістю імунологічної характеристики була наявність підвищеного активного супресорного контролю при формуванні імунної відповіді, що, з нашої точки зору, було ознакою суттєвого внутрішнього функціонального порушення хелперної ланки, ймовірного збільшення групи Тх2-лімфоцитів та активізації процесу алергічного запалення. У зв'язку з цим позитивна динаміка імунологічних показників залежала від глибини та швидкості зміни хелперно-супресорного співвідношення. Функціональна недостатність лімфоцитарної ланки компенсувалась у більшості випадків активацією фагоцитарної та гуморальної ланок. Нормалізація клінічного стану значно випереджала нормалізацію імунологічних показників;

— хворі локалізованою формою ГГО мали сприятливу тенденцію як на кількісних рівнях, так і в динаміці. Наявна імунологічна недостатність проявлялась зниженням групи Т-теофілінчутливих лімфоцитів і могла бути об'єктивно оціненою за інтенсивністю та тривалістю цього зниження. Такий перерозподіл основних регуляторних субпопуляцій забезпечував посилення хелперно-супресорного співвідношення і на першому етапі захворювання компенсував кількісно-функціональну недостатність хелперної групи. Нормалізація імунологічних

показників практично співпадала з клінічним одужанням або незначно відставала.

Свої відмінні особливості у формуванні імунної відповіді відзначались у хворих ГГО, що проживають на територіях з підвищеним рівнем радіоактивного забруднення. Основною з них є дозозалежність імунної реакції від активності антигенного подразнення: при невеликому подразненні — надмірно висока і при підвищеному — надмірно знижена, тоді як у хворих на ГГО, що проживають в екологічно умовно чистій зоні, імунна відповідь була прямо пропорційна величині діючого антигенного подразнення і наростала в міру його збільшення.

Таким чином, імунологічна характеристика була визначаючим фактором у формуванні маніфестації клінічних проявів захворювання на гострий гематогенний остеомієліт. Глибина компрометації імунної системи та її змінена реактивність проявлялися певними відхиленнями в динаміці імунологічних показників. Контроль імунного статусу протягом захворювання ГГО має бути одним із необхідних компонентів при виборі та корекції тактики лікування хворого.

## **Розділ 4.**

# **КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ГЕМАТОГЕННИМ ОСТЕОМІЄЛИТОМ**

За тривалий час науково-практичної розробки і організаційної роботи щодо покращення лікувально-діагностичної допомоги дітям з ГГО в області суттєво мінялось відношення до багатьох питань проблеми. Важко було виробити відношення батьків і медпрацівників різних рівнів до захворювання як до ургентної хірургічної патології, яка вимагає термінової декомпресії внутрішньокісткової флегмони. Причому, виявлення її локалізації та адекватність оперативного втручання повинні застосовуватись в спеціалізованому дитячому відділенні.

Докорінно змінилося відношення щодо інфузійної терапії до, під час і після операції. Відповідна корекція гомеостазу, геодинаміки, оксигенації забезпечувала вихід хворого з важкого стану, зменшувала поширеність остео-некрозу секвстрації та інвалідизуючих ускладнень. Більш тісною стало взаєморозуміння дитячих хірургів і ортопедів у проведенні імобілізації та реабілітаційних заходів.

Особливо важливим вважаємо впровадження у практику хірургічного відділення удосконалених методик мікробіологічних досліджень збудника захворювання, постійної уваги до імунологічного статусу і його корекції у хворих, особливо із зони з підвищеним рівнем забруднення радіонуклідами.

Важливим методом удосконалення антибактеріальної терапії у відділенні можна вважати впровадження ліпосомальних пре-

паратів, що дозволило не тільки різко зменшити кількість антибіотиків, але й значно прискорити очищення остеомієлітичного вогнища від збудника.

Безумовно, впровадження нового поступово змінювало результати лікування на краще. Аналізований період нашої роботи, ускладнений аварією на Чорнобильській АЕС, співпадав також з погіршенням соціально-побутових умов життя населення і матеріально-технічного забезпечення медичних закладів.

#### *4.1. Хірургічні аспекти лікування ГГО у дітей*

Високо оцінюючи значення антибактеріальної терапії, адекватної корекції порушень геодинаміки і метаболізму, вирішальним у лікуванні дітей з ГГО вважаємо своєчасне і повноцінне оперативне втручання. Вибір його залежав від багатьох факторів: віку хворого, тривалості і стадії процесу, виникнення ускладнень, відношення оперуючого до патогенезу захворювання. Запропоноване Т. П. Краснобаєвим (1927) обмеження втручання розкриттям і дрениванням параосальної флегмони тривалий час домінувало серед хірургів.

З розвитком вчення про епіфізарний остеомієліт у дітей раннього віку основна увага була перенесена на лікування артриту. Параосальна флегмона розцінювалася як паратрикулярна і розкривалася разом із суглобом, остеомієлітичному вогнищу не приділялось належної уваги.

З'ясування значення високого внутрішньокісткового тиску при ГГО, як основної причини прогресування флегмони в кістці і розвитку секвестрів, змінило відношення хірургів до оперативного втручання — основне значення надається декомпресії осередку запалення, місцевому підведенню антибіотиків. Розкриття параосальної флегмони має важливий допоміжний вплив на перебіг процесу.

При поступленні дітей у хірургічні відділення поряд із обстеженням проводили короткострокову підготовку протягом 3—4 годин: протишокову терапію, детоксикацію, нормалізацію реологічних властивостей, профілактику гіпертермії. Після по-

кращення загального стану хворого під загальним знечуленням виконували пункцію кістки в ділянці ураженого метафізу із постановкою голок, які фіксувалися у кістково-мозковому каналі під кутом 45° у напрямку від діафіза до метафіза.

У дітей віком до першого року життя використовували голки типу Дюфо, у більш старшому віці — голки більшого діаметра, косо зрізані до необхідної довжини. При наявності гнійних затічників виконували контрапектурні розтини м'яких тканин. Остеоперфорацію кістки робили і при підозрі на ГГО у першу добу госпіталізації хворого у стаціонар. Ускладнень у зв'язку з постановкою голок не спостерігали.

Декомпресія, достатнє дренування і санація зони ураження в кістці є вирішальною умовою позитивного результату лікування. Новонародженим пункцію до кістки в ділянці ураження проводили 1—2 рази на день протягом 10 днів. За необхідності проводили пункцію суглоба із введенням антибіотика. При ураженні КС і проксимального відділу стегна у новонароджених застосовували лейкопластирний витяг за Шеде, у дітей більш старшого віку — лейкопластирний витяг на шині Белера, а після 10 років — скелетний витяг. При інших локалізаціях застосовували гіпсові пов'язки.

Всього розкриття параосальної, субперіостальної, параартикулярної флегмон виконано у 863 хворих (97,6%), із них повторно — у 84 дітей (9,5%). Додаткове розкриття флегмони частіше було необхідним при операціях, виконаних у нічний час. Постановка голок у зону ураження здійснено у 613 (69,3%) хворих, остеоперфорації — у 589 (66,5%).

При септико-піємічних і токсико-септичних формах додатково розкривались гнійники м'яких тканин, у 25 із 52 хворих з септичними пневмоніями виконано дренування плевральних порожнин при гнійних плевритах і піопневмотораксах.

Антибактеріальна терапія у дітей з ГГО здійснювалась протягом 2—6 тижнів циклами відповідно до кількості і чутливості мікрофлори в осередку запалення (розділ 2).

Найкоротший термін антибіотикотерапії вдавалося застосовувати у новонароджених з локальною формою захворювання при ранній госпіталізації. Тривалі строки кількох циклів антибіотиків були змушені використовувати при затяжному перебі-



гу ГГО, особливо при загрозі переходу захворювання в хронічну стадію.

Враховуючи той факт, що у більшості випадків збудником був золотистий стафілокок, а також вивчивши його чутливість до антибіотиків в останні роки, в перші 3—4 дні застосовували лінкоміцин внутрішньокістково, цефазолін — внутрішньовенно, гентаміцин — внутрішньом'язово.

Після отримання результатів висіву з остеомієлітичного вогнища проводилась корекція антибіотикотерапії. Остання здійснювалась після отримання повторних висівів. Відміна загальної антибіотикотерапії і перехід на місцеве застосування за допомогою фізметодів визначались динамікою загального стану і місцевого процесу, відсутністю збудника в рані, нормалізацією показників крові.

#### *4.2. Вплив ліпосомальних препаратів на клінічний перебіг гострого гематогенного остеомієліту*

Як свідчать дані багатьох авторів, найбільш ефективна дія досліджуваних антибіотиків спостерігається в 60—70 % виділеної мікрофлори. Цим обумовлена велика активність пошуків підвищення впливу антибіотиків на збудники ГГО та на покращення результатів лікування даної патології.

Для вивчення ефективності застосування ліпосомних препаратів (ЛП) в комплексному лікуванні дітей з ГГО нами досліджувалась динаміка мікрофлори остеомієлітичного вогнища, перебіг місцевого процесу і загального стану у 50 хворих віком від 7 до 14 років (9 — з токсико-септичною, 11 — з септико-піємічною, 30 — з локальною формами ГГО). Таким же методом сліпого підбору сформована контрольна група із 49 хворих (8 — з токсико-септичною, 13 — з септико-піємічною і 29 — з локальною формами ГГО). За головними показниками групи коректні.

Приготовлені *ex tempore* ліпосомні препарати включали: ліпін (виготовляється Харківським інститутом мікробіології та

імунології ім. Мечнікова) в дозі 5 г сухого препарату, розчиненого в 10 мл фізіологічного розчину, один або два антибіотики в дозі 0,5 добової в залежності від чутливості, ектерицид — 3,0 г.

ЛП в фізіологічному розчині NaCl застосовувались двома способами: 1) через верхню голку крапельно в кістковий канал з відводом через нижню голку протягом доби; 2) під час перев'язки після обробки на рану накладалась пов'язка з ЛП. У хворих контрольної групи замість ЛП застосовувався розчин фурациліну (1: 5000). Всі інші заходи були однаковими. Досліджувані параметри спостережень надані в таблиці 4.1. Крім того, ефективність ЛП оцінювалась за змінами імунологічної реактивності.

У хворих на ГГО, котрі отримували ліпосомні препарати, скоротився період бактеріовиділення (табл. 4.1). Найбільш суттєві зміни відбулись у хворих з токсико-септичною та септико-піємічною формами. Бактеріальне очищення протягом першого тижня лікування наступало у 88,9 % хворих з токсико-септичною та у 72,7% хворих із септико-піємічною формами (в контрольній групі не зареєстровано жодного випадку). На другому тижні лікування у хворих з токсико-септичною формою цей показник збільшився до 100%, у хворих з септико-піємічною — до 90,9% ( $p_{1,2} < 0.05$ ).

У хворих з локалізованою формою бактеріологічне очищення інфекційного вогнища відбулося до кінця першого тижня у 100% випадків. У контрольній групі до цього терміну бактеріологічна санація вогнища відмічалась лише у 82,8% хворих з локальною формою захворювання та у жодного хворого з генералізованими формами ГГО.

Таблиця 4.1.

## Вплив ЛПІ на перебіг клініко-лабораторних показників ГТО

Критерії ефективності лікування	Дні хвороби	Форма гострого гематогенного остеомиєліту											
		Контрольна група						Досліджувана група					
		Токсико-септична п=8		Септико-піємічна п=13		Локальна п=29		Токсико-септична п=9		Септико-піємічна п=11		Локальна п=30	
Абс число	% М±m	Абс число	% М±m	Абс число	% М±m	Абс число	% М±m	Абс число	% М±m	Абс число	% М±m		
Тривалість виділення збудника	До 7 днів	-	-	24	82,76±7,14	8	88,89±11,11	8	72,7±14,09	30	100,0±11,76		
	8-14 днів	1	12,5±12,5	5	17,24±7,14	1	11,11±11,11	2	18,18±12,20	-	-		
	більше 14	7	87,5±12,5	11	84,6±12,43	-	-	1	9,09±9,09	-	-		
Нормалізація температурної реакції	До 7 днів	1	12,5±12,5	3	23,1±12,17	28	96,55±8,45	7	77,78±14,69	8	72,73±14,8		
	8-14 днів	6	75,0±12,68	9	69,2±13,33	1	3,45±3,45	2	22,22±13,14	1	9,09±9,09		
	більше 14	1	12,5±12,5	1	7,70±7,70	-	-	2	18,18±12,20	-	-		
Місцеві зміни: гіперемія, набряк м'яких тканин	До 7 днів	-	-	2	15,88±10,40	18	62,07±9,17	4	44,44±12,57	5	45,45±15,75		
	8-14 днів	5	62,60±18,30	6	46,15±14,38	7	24,14±8,09	3	33,33±14,67	2	18,18±12,20		
	більше 14	3	37,5±18,30	5	38,46±14,04	4	14,79±6,52	2	22,22±19,70	4	36,36±15,21		
Загоєння рани	До 7 днів	1	12,5±12,5	1	7,70±7,67	16	55,1±7,934	7	77,78±14,20	6	54,55±5,75		
	8-14 днів	6	75,0±16,37	10	76,93±12,16	9	31,03±8,76	2	22,22±14,70	5	45,46±15,74		
	більше 14	1	12,5±12,5	2	15,59±10,42	4	13,79±6,52	-	-	2	6,67±4,63		
Тривалість лікування у стаціонарі	До 21	-	-	16	55,17±9,40	6	66,67±16,67	6	54,59±15,75	21	70,0±9,11		
	22-31	3	37,5±18,3	5	38,46±14,04	9	31,03±16,35	2	22,22±13,14	2	18,18±12,20		
	більше 14	5	62,50±18,30	8	61,54±14,04	5	17,24±18,89	1	11,11±9,94	3	27,27±14,08		

У 72,7—77,7% хворих з генералізованими формами ГГО терміни нормалізації температурної реакції значно зменшилися та відповідали прискореній динаміці бактеріологічної санації. Показник загальної температури тіла знаходився в межах норми після першого тижня лікування. В контрольній групі за цей період зниження загальної температурної реакції до нормального рівня відбулось тільки у 12,5—23,1 % хворих із генералізованою формою захворювання. У хворих із локальною формою зміни температурної реакції та бактеріологічного очищення за часом відрізнялися меншою мірою в обох групах (контрольній та досліджувальній).

Позитивні зміни в розвитку місцевої реакції відмічені у всіх хворих досліджуваної групи. Найбільш суттєва динаміка, у порівнянні з контрольною групою, відзначена у хворих токсико-септичною та септико-піємічною формами: зменшення локального набряку та гіперемії протягом першого тижня лікування відмічені у 44,4% і 45,4% хворих (у контрольних групах, відповідно, 0,0% і 15,9%;  $p < 0,05$ ), очищення раневої поверхні — у 77,8 % та 54,5% (у контрольних групах — 12,5% та 7,7 %;  $p < 0,05$ ).

Активність репаративних процесів у м'яких тканинах в зоні запалення у цих хворих виросла у 2,5—4,5 рази. Висока репаративна активність раневої тканини відмічена у хворих з локальною формою ГГО: до 7-го дня стаціонарного лікування у 83,3% хворих зареєстровано очищення раневої поверхні, у 76,7 % — зменшення набряку та гіперемії, що на 22,8 % вище чим у контрольній групі.

У всіх хворих скоротилися терміни стаціонарного лікування: менше 32-х днів лікувалось 90,0% хворих з локальною формою ГГО, 88,9 % хворих з токсико-септичною формою захворювання і 72,7 % хворих із септико-піємічною формою (контроль відповідно 92,8%, 37,5%, 38,5%;  $p_1 < 0,05$ ;  $p_{2-3} < 0,05$ ).

Таким чином, комбіноване лікування з включенням ліпосомальних препаратів здійснювало суттєвий позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання при всіх формах ГГО.

Для ілюстрації наведемо виписку з історії хвороби № 626.

Хворий С., 13 р., госпіталізований в хірургічне відділення обласної дитячої лікарні 16.07.1995 р. зі скаргами на підвищен-

ня температури тіла до  $38,3^{\circ}\text{C}$ , біль в лівому кульшовому суглобі, значне обмеження рухів у ньому, які з'явилися чотири дні тому після падіння. (В минулому часто спостерігалися застудні захворювання.) Стан середньої важкості, ліва нижня кінцівка у вимушеному положенні: згинання в кульшовому суглобі  $145^{\circ}$ , в колінному  $-165^{\circ}$ , відведення і зовнішня ротація  $16^{\circ}$ . Зона кульшового суглоба має виражений набряк, шкіра гіпермована, значно підвищена місцева температура. Рухи пасивні і активні в кульшовому суглобі різко обмежені через болючість. При УЗД виявлено накопичення рідини в лівому кульшовому суглобі до 15 мл, набряк капсули. В загальному анамнезі крові лейкоцитоз —  $16,5 \times 10^9$  /л, зсув лейкоцитарної формули вліво, ШОЕ — 26 мм/год. Імунологічне дослідження виявило зменшення кількості Т-лімфоцитів, збільшення В-лімфоцитів та IgM.

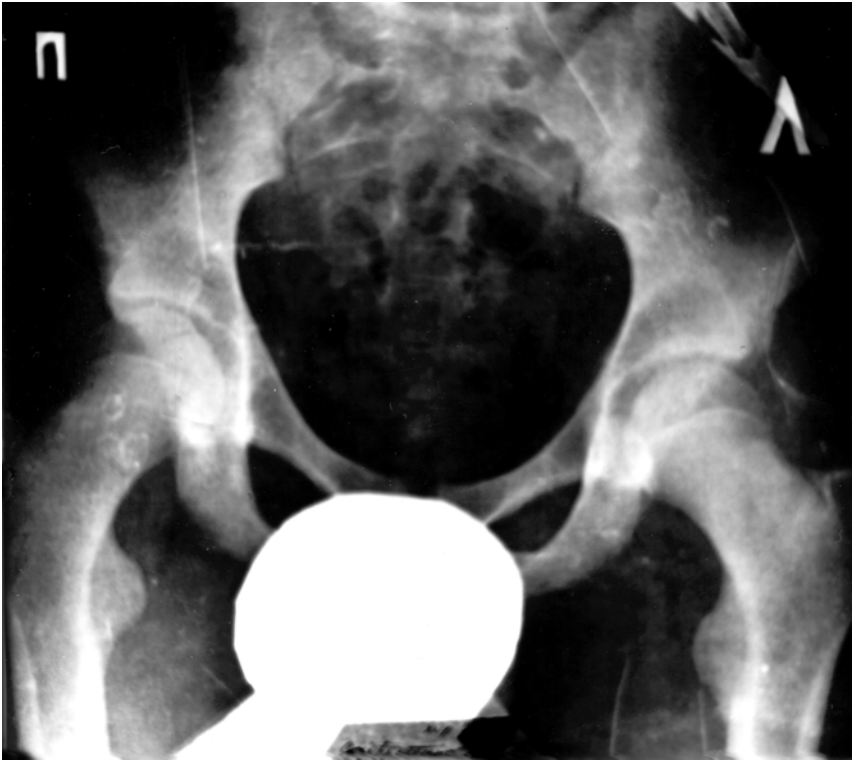
Після підготовки проведено розкриття параосальної флегмони, остеоперфорація і постановка голок у шийку стегна (рис. 4.1), дренажування мікроіригатором кульшового суглоба. Із гною висіяно золотистий стафілокок (8 млн КУО), чутливий до гентаміцину, цефазоліну, лінкоміцину, ампіциліну. Аналогічний стафілокок висіяно із суглоба (3 млн КУО) та крові (1 млн КУО)

Після операції отримано три цикли антибіотикотерапії (внутрішньовенно, в кістку, в суглоб, внутрішньом'язево). З 19.07.1995 р. по 25.07.1995 р. через промивну систему в шийку лівого стегна та кульшовий суглоб вводився приготовлений *ex tempore* ліпосомний препарат (ліпін — 3 г, лінкоміцин 30% — 2,0 мл, ектирицид — 3,0 мл на 500 мл фізіологічного розчину) протягом доби. В посівах із рани і суглоба 24.07.95 р. росту мікрофлори не виявлено.



*Рис. 4.1. Рентгенограма лівого кульшового суглоба хворого С. Голки введені в шийку стегна*

Інфузійна терапія включала детоксикацію розчинами кристалолідів і колоїдів, проводилася стимуляція захисних сил (антистафілококова плазма, гаммаглобулін, УФО крові, лазеротерапія, імунал, фізіотерапія). До затихання запальних явищ іммобілізація досягалась витяжінням.



*Рис. 4.2. Рентгенограма кульшових суглобів хворого С. через 9 місяців. Структура проксимального відділу лівого стегна відновилася повністю*

Температура тіла, аналізи крові, загальний стан поступово нормалізувались протягом трьох тижнів. Рана зажила вторинним натягом за 12 днів. Хворий виписаний 18.09.1995 р. на амбулаторне лікування і спостереження з відновленою структурою проксимального відділу стегна. Контрольний огляд проведено через 9 місяців: повний об'єм рухів, структура кістки не порушена (рис. 4.2.).

### 4.3. Вплив ЛП на імунний статус дітей з ГГО

Оцінка імунного статусу хворих гострим гематогенним остеомієлітом, які в ході комплексного лікування отримували ліпосомальні препарати (ЛП), проводилася шляхом порівняння їх імунологічних показників з показниками хворих двох контрольних груп. Перша контрольна група — хворі з тривалістю госпітального лікування до 40 днів (22 чол.), друга — від 41 до 160 днів (41 чол.). Імунологічне обстеження хворих дослідної та обох контрольних груп проводилося в динаміці і в одні й ті ж строки від дня госпіталізації: перше — на 2—3 день, друге — на 4—6 день, третє — на 7—28 день, четверте — на 29—40 день.

Порівняльний аналіз дозволив виявити вузлові ланки імунної системи, в яких відбулися зміни при застосуванні ліпосомальних препаратів, і дати їм найбільш вірогідне пояснення з точки зору ефективності комбінованого лікування, прогнозу перебігу захворювання.

За весь період спостереження і максимальна, і мінімальна загальна кількість лейкоцитів у хворих дослідної групи практично не відрізнялась від цих показників у хворих обох контрольних груп (табл. 4.2; 4.3; 4.4; додаток: табл. 1, 2, 3, 4).

Найбільш значимим був вплив комбінованого лікування на лімфоцитарну ланку імунокомпетентних клітин. В цілому загальна абсолютна кількість збільшувалась на 53,6—59,4 % в порівнянні із найбільшим рівнем лімфоцитів за весь період спостереження у хворих обох контрольних груп (5,53 Г/л (табл. 4.4), проти 3,60 Г/л (табл. 4.2) та 3,47 Г/л (табл. 4.3);  $p < 0,05$ ).

Найбільший кількісний приріст абсолютного показника лімфоцитів у хворих досліджуваної групи відзначався на 4—6 день застосування ліпосомального препарату. До цього періоду всі показники Т-лімфоцитарної ланки (Тзаг, Ттр, Та) (табл. 4.4.) щодо кількісного рівня були однакові або дещо перевищували відповідні показники хворих першої контрольної групи (з короткими термінами лікування, табл. 4.2.) і значимо перевищували показники хворих із тривалими строками лікування (табл. 4.3.).

Динаміка кількісних показників імунного статусу хворих дослідної групи в бік збільшення являла собою одне із свідоцтв



загального стимулюючого впливу ліпосомального препарату на представництво імунокомпетентних клітин у периферійній крові.

При цьому дуже суттєвим нам уявлявся той момент, який був зв'язаний з послідовними змінами кількісних рівнів основних субпопуляцій Т-лімфоцитів. У будь-якій ситуації теофілін-резистентна і теофілінчутлива групи Т-лімфоцитів працювали як двоєдиний показник.

Дослідження динамік Т-теофілінрезистентної групи лімфоцитів (основної регуляторної субпопуляції з хелперними функціями) у хворих, які отримували ліпосомальний препарат, показали, що протягом всього періоду спостереження відмічена адекватна динаміка Ттр-лімфоцитів у хворих з короткими термінами лікування, що принципово відрізнялась від динаміки цього показника у хворих з тривалими термінами лікування.

В динаміці Ттр-лімфоцитів у хворих досліджуваної групи переважав кількісний швидкий ріст показника (протягом 2—4 днів з 1,03 до 2,09 x 10<sup>9</sup>/л (табл. 4.4.);  $p = 0,05$ ), котрий потім змінювався у бік зниження (протягом 2—4 тижнів до 0,99 x 10<sup>9</sup>/л (табл. 4.4.);  $p < 0,05$ ), що зовні проявлялась позитивною клінічною динамікою практично в ті ж часові періоди або з невеликим запізненням.

Таблиця 4.2.

*Динаміка імунологічних показників у хворих ГГО  
з терміном лікування до 40днів  
(без застосування ліпосомального препарату)  
( $M \pm m$ )*

Показники	Періоди і результати обстеження							
	2—3 день (n=22)		4—6 день (n=16)		7—28 день (n=18)		29—40 день (n=20)	
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л
Лейкоцити	x	12,45±1,36	x	8,08±0,92	x	9,51±1,08	x	7,27±0,69
Лімфоцити	29,25±2,17	3,64 ±0,77	38,40±2,56	3,10±0,53	38,0±2,43	3,61±0,58	39,33±2,61	2,36±0,65

Т заг.	43,75±8,88	1,59±0,39	56,6±2,94	1,75±0,48	58,71±3,11	2,12±0,45	60,35±3,03	1,73±0,50
Тсг	27,75±2,12	1,01±0,22	23,00±2,03	0,71±0,15	33,67±2,34	1,21±0,19	29,8±2,40	0,25±0,07
Ттр	22,50±1,86	0,82±0,09	37,2±2,14	1,15±0,18	42,43±2,62	1,53±0,24	36,37±2,51	1,05±0,21
Ттч	22,00±1,72	0,80±0,07	15,6±1,63	0,48±0,03	28,71±1,75	1,04±0,12	22,62±1,90	0,65±0,10
інд. Ттр/Ттч	1,02		2,38		1,48		1,62	
Та спонт.	44,25±2,64	1,61±0,30	53,40±2,80	1,65±0,26	48,26±3,15	1,74±0,42	56,67±3,41	1,52±0,44
Та мод.	x	x	x	x	x	x	x	x
А) тимогеном	42,25±2,15	1,54±0,35	52,24±2,63	1,62±0,34	46,0±2,81	1,66±0,39	57,21±3,06	1,64±0,35
інд. Та мод./ Та спонт.	0,95		0,98		0,95		1,01	
Б) гліцирамом	44,25±2,48	1,61±0,37	47,70±2,70	1,48±0,25	37,8±2,64	1,36±0,31	60,22±2,75	1,72±0,38
інд. Та мод./ Та спонт.	1,00		0,89		0,78		1,06	
В) антибіотиками	43,73±2,24	1,59±0,31	47,33±2,88	1,47±0,41	35,51±2,43	1,28±0,34	56,25±2,97	1,61±0,47
інд. Та мод. / Та спонт.	0,99		0,89		0,73		0,99	
Фагоцитарний показник нейтрофілів	48,00±3,28		60,80±3,76		53,29±4,13		51,17±3,58	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів (од.)	7,55±1,21		7,88±1,17		7,36±1,59		9,33±2,01	
Імуноглобулін М г/л	1,75±0,40		1,58±0,43		1,89±0,38		1,87±0,52	
Імуноглобулін Аг/л	1,10±0,19		1,69±0,87		1,34±0,41		1,79±0,44	
Імуноглобулін G г/л	9,52±0,66		11,32±0,85		9,94±0,92		12,05±0,82	
інд. Та заг. / Т спонт.	0,99		1,06		1,22		1,07	

Таблиця 4.3 .

*Динаміка імунологічних показників у хворих ГГО з терміном лікування від 40 до 160 днів (без застосування ліпосомального препарату) (M±m)*

Показники	Терміни обстеження від дня госпіталізації							
	2—3 день (n=41)		3—14 день (n=30)		15—40 день (n=35)		41 і більше днів (n=40)	
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л
Лейкоцити	x	11,08±1,37	x	9,025±1,26	x	7,24±0,82	x	7,17±0,88
Лімфоцити	33,2±2,01	3,47±0,47	36,12±2,31	3,26±0,43	39,96±2,12	2,89±0,50	41,75±2,45	2,99±0,59
Т заг.	43,42±2,22	1,51±0,30	40,6±2,14	1,32±0,28	51,14±2,53	1,48±0,41	47,50±2,36	1,42±0,35
Тст	30,1±2,35	1,04±0,19	17,28±1,60	0,56±0,09	20,67±1,72	0,60±0,13	23,18±1,55	0,69±0,13
Ттр	31,85±3,02	1,10±0,08	27,87±2,43	0,19±0,05	34,21±2,13	0,99±0,11	39,25±2,40	1,17±0,15
Ттч	16,28±1,15	0,56±0,06	15,0±1,02	0,49±0,03	14,07±0,92	0,41±0,03	14,08±1,08	0,42±0,10
інд. Ттр/Ттч	1,96		1,79		2,43		2,79	
Та спонт.	36,71±2,36	1,27±0,24	39,75±2,44	1,30±0,23	41,93±2,16	1,21±0,30	43,83±2,11	1,31±0,42
Та мод.	x	x	x	x	x	x	x	x
А) тимогеном	42,65±3,80	1,48±0,37	43,25±2,78	1,41±0,29	42,31±2,55	1,22±0,18	40,42±2,24	1,21±0,30
Інд. Та мод./ Та спонт.	1,16		1,09		1,01		0,92	
Б) гліцирамом	45,65±4,15	1,58±0,31	31,14±2,04	1,01±0,20	40,29±3,17	1,16±0,21	37,20±2,33	1,11±0,28
Інд. Та мод./ Та спонт.	1,24		0,78		0,96		0,85	
В) антибіотиками	40,22±3,50	1,40±0,40	33,22±2,86	1,08±0,35	40,87±4,04	1,18±0,36	38,83±2,18	1,16±0,43
Інд. Та мод. / Та спонт.	1,09		0,84		0,97		0,90	
Фагоцитарний показник нейтрофілів	41,77±3,82		54,70±3,09		43,28±3,33		47,45±3,02	
Фагоцитарний індекс нейтрофілів (од.)	6,36±2,39		8,61±2,15		7,49±1,58		8,46±1,41	
Імуноглобулін М г/л	1,27±0,43		1,48±0,52		1,46±0,44		1,91±0,62	
Імуноглобулін А г/л	1,29±0,16		1,49±0,42		1,32±0,25		1,35±0,37	
Імуноглобулін	8,40±1,10		10,44±0,96		10,75±0,88		13,16±1,22	

G г/л							
Інд. Т заг. / Та спонт.	1,18	1,02	1,22	1,08			

Цей же ритм зміни рівня показника (первинний прискорений підйом — поступове зниження) є характерним для хворих 1-ї контрольної групи з тією відмінністю, що ріст Ттр-лімфоцитів проходив більш повільно (не до 4—6-го дня з моменту госпіталізації, а пізніше 7-го дня), і не до такого ж високого рівня, але статистично значимо (з 0,82 до  $1,53 \times 10^9$ /л (табл. 4.2), що склало 40,2 %;  $p=0,01$ ).

У другій контрольній групі хворих фаза первинного підйому була практично відсутньою. Протягом перших чотирьох тижнів рівень Ттр-лімфоцитів був невисоким і стабільним (1,10; 0,19;  $0,99 \times 10^9$ /л) (табл. 4.3). Лише після 29-го дня з'явилась тенденція кількісного росту цього показника до  $1,17 \times 10^9$ /л (табл.4.3) ( $p=0,05$ ). Клінічний стан хворих у цей період співпадав з млявою динамікою Т-лімфоцитарної ланки і залишався або в загальному стабільним, без суттєвих змін, або з періодичним погіршенням.

Особливостям динаміки хелперної субпопуляції лімфоцитів чітко відповідають зміни рівнів супресорної субпопуляції, і ця відповідність виразилася в певній величині хелперно-супресорного індексу і певною імунологічною стадією міжклітинних кооперативних взаємовідношень.

Найбільш кількісними рівнями показника Т-геофілінчувливих груп лімфоцитів відзначалися хворі з короткими термінами лікування ( $0,48 — 1,04 \times 10^9$ /л) (табл. 4.2.); регуляторний індекс знаходився в діапазоні 1,02—2,38 од., табл. 4.2.) і захоплював всі три періоди імунологічної реактивності лімфоцитарної ділянки, що свідчило про наявність достатньо стабільного супресорного контролю як бази саморегуляції імунної реакції (регіональний віковий норматив Ттч- лімфоцитів складає  $0,40 — 0,84 \times 10^9$ /л, регуляторний індекс — 1,5—2,0 од.) (додаток: табл. 5.).

Таке заключення правомірне, тому що протягом усього часу спостереження Ттч-субпопуляція лімфоцитів у хворих з короткими термінами лікування або співпадала з регіональною нор-

мою (додаток: табл. 5), або перевищувала її на 20,0—23,8 %, а можливість переходу регуляторного індексу протягом короткого терміну (4—6 днів) від періоду супресорної до періоду хелперної активності (від 1,02 до 2,38 од.) (табл. 4.2) підтверджувала функціональну активність їх динаміки в клінічній ситуації.

У хворих з тривалими термінами лікування показник Ттч-лімфоцитів весь період спостереження залишався на високому рівні ( $0,41—0,56 \times 10^9$  /л) (табл. 4.3), що відповідало нижній віковій регіональній нормі, і був нижчим рівня цього показника у хворих першої контрольної групи на 17,1—85,7% ( $p_2 < 0,05$ ). Хелперно-супресорний індекс складав 1,79—2,79 од. (табл. 4.3.), в його динаміці переважала фаза невисокої хелперної активності з постійним її нарощенням до 2—4-го тижня.

Кількісна недостатність супресорного контролю негативно впливала на загальну динаміку імунологічної відповіді, що клінічно проявлялась тривалим і терапевтично складним перебігом захворювання. Хворі з досліджуваної групи мали рівень Ттч-лімфоцитів проміжної величини нижчий, ніж у хворих 1-ї контрольної, та вищий (за максимальним показником), ніж у хворих 2-ї контрольної групи ( $0,33—0,82 \times 10^9$  /л (табл. 4.4);  $p_2^{1-} < 0,05$ ;  $p_2 < 0,05$ ); регуляторний індекс відрізнявся від показників обох контрольних груп (1,64—3,15 од. (табл. 4.4.)).

Таким чином, динаміка Ттч-лімфоцитів була оцінена у хворих, котрі отримували ЛП, як імунологічно неоднозначна: прогностично сприятлива у хворих із тривалими термінами лікування, але більш проблематична в порівнянні з хворими з короткими термінами лікування.

Показник Т-активних клітин лімфоцитарної ланки є одним із найбільш інформаційних у характеристиці функціональної активності лімфоцитів та їх кооперативних зв'язків. Динаміка рівнів Та-лімфоцитів, як правило, сформована в імунній відповіді, котра повторює динаміку Ттр-лімфоцитів.

У нашому спостереженні ритм змін Ттр- та Та-лімфоцитів співпадає лише у двох групах, що спостерігалися: досліджуваній та другій контрольній, у хворих з тривалими термінами лікування. При цьому у хворих досліджуваної групи динаміка Та-показника (швидкий під-

йом до робочого рівня в перші дні лікування у стаціонарі з наступним плавним зниженням показника:  $1,27-2,17-1,71-1,75 \times 10^9/\text{л}$ ) (табл. 4.4) мала однакову направленість з динамікою власного показника Ттр-лімфоцитів; однакову направленість з динамікою Ттр-показника хворих 1-ї контрольної групи; принципово відмінну направленість від динаміки показників Та- та Ттр-лімфоцитів хворих 2-ї контрольної групи, котрі зберігали один і той же рівень протягом всього часу спостереження.

Таблиця 4.4.

*Динаміка імунологічних показників у хворих ГГО, які отримали ліпосомальний препарат у складі комплексного лікування ( $M \pm m$ )*

Показники	Періоди і результати обстеження							
	2—3 день (n=20)		4—6 день (n=15)		7—28 день (n=18)		29—40 день (n=22)	
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л
Лейкоцити	x	8,73±0,73	x	12,28±1,19	x	7,79±1,06	x	8,3±1,15
Лімфоцити	38,60±2,19	3,38 ±0,61	45,0±2,02	5,53±0,82	41,56±2,33	3,24±0,72	40,67±2,28	3,37±0,51
Т заг	47,0±2,27	1,59±0,22	46,75±2,15	2,58±0,38	52,83±2,27	1,17±0,36	56,03±2,35	1,89±0,34
Тст	27,40±2,01	0,93±0,15	19,34±2,59	1,07±0,27	35,02±2,32	1,13±0,21	20,54±2,48	0,69±0,17
Ттр	30,57±2,15	1,03±0,37	37,75±2,33	2,09±0,30	49,92±2,46	1,29±0,27	29,51±2,18	0,99±0,32
Ттч	9,70±1,04	0,33±0,07	14,78±1,53	0,82±0,12	13,55±1,29	0,44±0,09	18,02±1,54	0,61±0,09
Інд. Ттр/Ттч	3,15		2,55		2,95		1,64	
Та спонт.	37,57±2,44	1,27±0,24	39,28±2,22	2,17±0,36	52,70±2,36	1,71±0,34	52,0±2,85	1,75±0,40
Та мод.	x	x	x	x	x	x	x	x
А) тимогеном	39,55±2,78	1,34±0,31	32,0±3,10	1,77±0,33	50,1±3,29	1,62±0,39	45,0±3,17	1,52±0,28
Інд. Та мод./ Та спонт	1,05		0,81		0,95		0,67	
Б) гліцирамом	37,14±3,17	1,25±0,40	42,33±3,31	2,34±0,46	48,0±2,66	1,55±0,36	50,33±2,77	1,70±0,34
Інд. Та мод./ Та спонт.	0,99		1,08		0,91		0,97	
В) антибіотиками	43,2±3,85	1,46±0,43	29,35±5,20	1,62±0,38	44,2±2,58	1,43±0,42	51,3±2,54	1,05±0,21

Інд. Та мод / Та спонт.	1,15	0,75	0,84	0,98
Фагоцитарне число нейтрофілів	56,0±4,05	21,2±7,43	38,78±5,19	58,0±4,26
Фагоцитарний індекс нейтрофілів	8,28±1,11	6,39±1,32	13,50±2,06	10,2±2,12
Імуноглобулін М	1,15±0,54	1,02±0,39	1,69±0,43	1,24±0,48
Імуноглобулін А	1,33±0,17	2,14±0,28	1,54±0,28	1,64±0,25
Імуноглобулін G	9,90±0,87	16,23±1,24	10,92±1,05	9,02±1,22
Інд. Та заг. / Т спонт.	1,25	1,19	1,00	1,07

Характерна відмінна риса: у хворих з короткими термінами лікування початкові та наступні рівні Та-лімфоцитів, у тому числі перед випискою хворого, були кількісно рівними (1,61–1,65–1,74–1,62 x 10<sup>9</sup>/л). І це означало, що абсолютна величина цього показника (1,62 x 10<sup>9</sup>/л) була відносно достатньою для одужання хворого, і сформувалась вона вже після 2—3-го дня з моменту госпіталізації.

У хворих з тривалими термінами лікування початковий та наступні рівні Та-лімфоцитів теж були практично однаковими, але мали більш низьку абсолютну величину (1,27–1,30–1,21–1,31 x 10<sup>9</sup>/л) (табл. 4.3.).

У зв'язку з тим, що збільшення все-таки було зареєстрованим, але пізніше 40-го дня, ближче до моменту одужання даної групи хворих, думаємо, що початкова величина Т-лімфоцитів і кількісно, і функціонально була недостатньою для клінічного та імунологічного одужання. Таким чином, стабільність імунологічних показників може мати і відносно позитивне, і відносно негативне значення в залежності від їхніх кількісних рівнів: позитивне, якщо кількісний рівень імунокомпетентних клітин достатній і забезпечує процес

одужання в короткі строки; негативне, якщо рівень імунних клітин кількісно знижений і захворювання збільшує свою тривалість як за часом, так і за простором.

Таким чином, у дослідній групі хворих на ГГО, які отримували ЛП, динаміка Та-лімфоцитів мала свій індивідуальний ритм, який відрізнявся від динаміки Та-клітин 1-ї та 2-ї контрольних груп хворих. Його можна було оцінити оптимальним, бо були сформовані: 1) синхронність коливань з Ттр-субпопуляцією та 2) первинний швидкий ріст показника Та- до робочого рівня (з  $1,27$  до  $2,17 \times 10^9/\text{л}$ ) (табл. 4.4) з наступним повільним зниженням.

Лабораторні тести Т-активної групи лімфоцитів з тімогеном, гліцирамом та антибіотиками підтвердили більш високу функціональну активність лімфоцитів у хворих досліджуваної групи порівняно з 2-ю контрольною групою ( $p < 0,05$ ) та за окремими параметрами з 1-ю контрольною групою.

Вплив ліпосомального препарату на вміст імуноглобулінів основних класів у периферичній крові був вибірковим. Значне збільшення вже на 3—5-й день застосування комбінованої терапії зареєстровано у хворих досліджуваної групи для Ig A та Ig G (до  $2,14$  г/л та  $16,23$  г/л відповідно (табл. 4.4.);  $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,01$ ). Імуноглобулін класу M мав рівень, що не перевищував контрольні показники.

Найбільш імовірно ця ситуація пояснювалась особливостями функціональної активності імуноглобулінів. Тому що Ig M є імуноглобуліном первинного реагування, скорочення часу присутності інфекційного вогнища в організмі хворого під впливом лікувальної дії ЛП могло знизити потребу в даному імуноглобуліні та відповідно зменшити його кількісний рівень. Але, з іншого боку, активація Т-хелперних лімфоцитів сприяла збільшенню вироблення Ig M за принципом вторинної імунної відповіді. Стимуляція Ig A здається важливою з точки зору попередження переходу гострої фази перебігу інфекційного процесу у хронічну.

Підсумовуючи матеріали даного підрозділу, слід відзначити, що застосування ЛП у складі комплексного лікування хворих на ГГО показало досить високу, але вибіркочу ефективність його впливу на перебіг імунологічного та клінічного процесів.



У хворих на ГГО, котрі отримували ЛП, зареєстровано наступні зміни в імунологічному статусі в порівнянні з контрольними групами:

- 1) збільшення абсолютної кількості лімфоцитів на 53,6—59,4%;
- 2) збільшення абсолютної кількості загальної групи та субпопуляцій Т-залежних лімфоцитів у 1,5—2 рази;
- 3) збільшення кількості імуноглобулінів класів А та G відповідно на 26,6 % і 49,6% та 43,4% і 55,6%;
- 4) формування динаміки імунологічних показників з наявністю ранньої та швидкої фаз їх активації і наступним повільним контрольованим зниженням.

Дані зміни, в цілому, зменшували час тривалості локальних та загальних клінічних проявів патологічного процесу у хворих та сприяли зменшенню загального терміну їх лікування. Ефективність застосування у складі комплексної терапії ЛП була зумовлена зниженням вогнищевого та загального інфекційно-токсичного та інфекційно-алергічного впливу на імунну систему, ослабленням антигенної агресії та формуванням збалансованої ситуації в біологічній кооперації “макроорганізм—мікроорганізм”, у котрій імунна система отримує адресну підтримку та умови для переходу в активну фазу реагування.

Вибірковість впливу ЛП на реактивні ланки імунної системи хворого визначалась її початковим станом, котрий залежав як від генетичної детермінації, так і від суми всіх складових зовнішнього та внутрішнього впливів. Об’єктивно ця багатофакторна система проявлялась одним із трьох імунологічних періодів реагування, а саме:

- 1) періодом хелперної активності;
- 2) періодом супресорної активності;
- 3) періодом нормалізації або проміжними станами, кожен з котрих має свої закономірності імунологічного реагування та відповідно свої виконавчі групи імунокомпетентних клітин.

Ліпосомальний препарат не змінював існуючих специфічних закономірностей міжклітинних взаємовідносин. Він лише поси-

лював діяльність тих ланок імунної системи, котрі в даній від-різок часу були робочими у даній фазі імунного реагування.

У зв'язку з цим ефективність препарату була найбільшою у тих випадках, коли міжклітинні взаємовідносини мали правильну структурно-популяційну орієнтацію та не потребували попередньої функціональної перебудови. Таким вимогам переважно відповідав стан імунної системи у хворих з локальною формою та хворих з генералізованими формами, в котрих було не більше одного остеомієлітичного вогнища.

Наведені вище приклади порушень імунологічного гомеостазу при госпіталізації хворих і в процесі їх лікування свідчать про велике, якщо не вирішальне, значення цих порушень у виникненні, важкості перебігу і наслідках ГГО у дітей. Цим пояснюється постійна увага до корекції змін різних ланок імунітету. Безумовно, на кожному етапі розвитку патологічного процесу необхідно було вирішувати різні проблеми підвищення опірності дитячого організму.

В гострій стадії захворювання, особливо при виражених порушеннях метаболічного гемостазу, гемодинаміки, токсико-інфекційного шоку, відновлення неспецифічної реактивності відіграло головну роль і було неможливим без адекватної корекції названих порушень кваліфікованою інфузійною терапією з включенням пасивної імунізації (переливання антистафілококової та свіжозамороженої плазми, антистафілококового гаммаглобуліну, пізніше — УФОК, лазеротерапія, гіпербарична оксигенація).

Після усунення явищ шоку, зниження ендогенної інтоксикації, поліорганної недостатності і отримання результатів імунологічних досліджень вирішували питання доцільності та вибору імунокорекції.

При зниженні Т-лімфоцитів і, особливо, при порушенні відношення Т-і В-лімфоцитів застосовували імуномодулятори (тімалін по 0,2—0,3 мг внутрішньом'язево 3—7 днів дітям старше 3 років; тімоген 0,01% по 0,1—0,3 мл внутрішньом'язево за індивідуальними схемами (в залежності від резервних можливостей імунної системи)).

Віковий вибір препарату обумовлений результатами імунологічних обстежень у тестах і модуляції з показником Т-а. Зни-

ження фагоцитозу, вмісту імуноглобулінів А та G слугувало показанням до застосування сплініну 1—2 мл. внутрішньом'язево № 10 (№ 5 — через день, наступні № 5 — щоденно), натрію нуклеїнат — 0,5—5 мл 1 раз на день внутрішньом'язево № 10.

Слід зауважити, що застосування імунопрепаратів не дозволило нормалізувати показники імунограми на час клінічного одужування хворих дітей та їх виписки із стаціонару.

#### *4.4. Результати комплексного лікування дітей з ГГО*

У відповідності з особистою участю в лікувально-діагностичному процесі хворих з ГГО роки дослідження розподілені на два періоди: 1978—1987 рр. (за архівними даними) і 1988—2000 рр. (за нашої участі). Насамперед оцінювали результати лікування — рівнем летальності. В першому періоді з 423-х хворих померло 5 дітей (1,2%), в другому із 461-го спостерігався один летальний випадок (0,2%). Таке покращення найближчих результатів пояснюється суттєвим удосконаленням інтенсивної терапії септико-токсичного шоку в дитячому реанімаційному відділенні нашої лікарні, де тяжкі форми захворювання лікувалися до значного покращення загального стану.

При септико-піємічній, токсико-септичній і токсичній формах ГГО абсцедуюча пневмонія ускладнила перебіг захворювання у 52-х дітей (15—16 %). Із них у 25-х хворих виник одно- чи двосторонній піопневмоторакс, який визначав важкість стану хворого, потребував дренивання плевральної порожнини і зумовив летальний кінець у 4-х дітей.

Місцеві ускладнення ГГО в першому періоді спостерігались у 79 хворих (18,68%), в другому — у 34 (7,38%), причому суттєво знизилась важкість ускладнень. Перехід ГГО в хронічний спостерігали в перший період у 49 (11,58%), із них норичева форма відмічена у 18 (4,26%). В другому періоді ці ускладнення спостерігались відповідно у 19 (4,12%) та 8 (1,74%).

Ортопедичні ускладнення в першому періоді виникли у 30 дітей (7,09%): патологічний перелом — у 10, патологічний вивих стегна — у 9, дефект кістки — у 5, контрактура сугло-

ба — у 6; в другому періоді — у 15 дітей (3,24%): патологічний перелом — у 5, патологічний вивих — у 3, дефект кістки — в 1, контрактура — у 6. Особливо висока частота цих ускладнень спостерігалась у новонароджених з остеомієлітом кісток кульшового суглоба: з 38 хворих першого періоду вони виявлені у 18 (47,3%), а з 53 другого періоду — у 21 (39,6%).

Діти з хронічним гематогенним остеомієлітом вимагали тривалого комплексного лікування: повторних курсів фізіотерапії амбулаторно, в санаторно-курортних умовах. В ці періоди суттєво відрізнялась тривалість стаціонарного лікування. Якщо до 1988 р. вона дорівнювала  $43 \pm 4,8$  ліжко-дня, то в другому періоді скоротилась до  $31 \pm 2,9$  дня ( $p < 0,05$ ).

Із 68 хворих із хронізацією процесу у 57 (83,82%) вдалося досягти стійкого затихання запалення, в 11 дітей спостерігались повторні загострення захворювання, що спричиняло необхідність госпіталізації та амбулаторного лікування.

Консервативне лікування патологічної установки нижньої кінцівки в результаті контрактури в колінному чи кульшовому суглобах (12 дітей) поступово привело до нормалізації обсягу рухів у суглобах, хоча гіпотрофія м'язів, виражена більшою чи меншою мірою, часто зберігалась до юнацького віку.

Надто великою і важкою залишається проблема лікування ортопедичних ускладнень ГГО. Патологічний перелом стегнової кістки спостерігався у 15 дітей при поширенні деструкції в кінці другого — у третьому місяці захворювання в результаті порушення режиму іммобілізації.

Дитячим ортопедом за нашою участю шляхом удосконалення іммобілізації (витяжіння в гіпсовій пов'язці) вдалося досягти зростання перелому у 12 дітей (у 9 — після секвестрэктомії). У трьох хворих формувався хибний суглоб, що змусило застосувати більш поширене оперативне втручання (секвестрнекретомії, фіксація відламків алотрансплантантом) з позитивним результатом.

Діти з патологічним деструктивним вивихом стегна (12 хворих) та з дефектом великогомілкової чи стегнової кісток (6 хворих) отримували лікування в Київському НДІОТ. Різний ступінь пошкодження головки та шийки стегнової кістки визначали строки і об'єм оперативної корекції патології. Із 7 дітей

з патологічним вивихом, про яких нам вдалось отримати дані, опірнотдатний кульшовий суглоб у результаті анкілозу в функціонально вигідному положенні мали троє дітей. В останніх вивих рецидував, підлітки чекають на ендопротезування.

Кращі результати пластики дефекту великогомілкових і стегнових кісток: застосування апарату Єлізарова дозволило досягти заміщення дефекту і зрощення фрагментів (із вкороченням кінцівки) у 4 із 5 хворих.

Коротко підсумовуючи матеріали даного розділу, доцільно підкреслити таке: запізніла і недостатня декомпресія остеомієлітичного осередку в кістці та м'яких тканинах, зниження ефективності антибіотикотерапії та імунної реактивності в дитячому організмі, особливо в зоні екологічного неблагополуччя, зумовлюють ускладнений перебіг ГГО, поширення деструкції кістки, значну частоту інвалідизуючих наслідків захворювання.

Включення ЛП в комплексне лікування дітей з ГГО значно прискорює очищення рани від патогенної мікрофлори, санацію остеомієлітичного вогнища, загоєння рани. Застосування ЛП сприяло високому вибіркового впливу на перебіг імунологічних процесів, що зумовлено зниженням місцевої та загальної інфекційно-токсичної та інфекційно-алергічної дії на імунну систему. ЛП достовірно суттєво покращили перебіг захворювання, знизили частоту хронізації процесу та інвалідизуючих ускладнень, скоротили тривалість стаціонарного лікування.

## Розділ 5.

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Гострий гематогенний остеомієліт (ГГО) залишається актуальною проблемою дитячої хірургії та ортопедії в зв'язку з важкістю гнійно-септичного процесу, тяжкими наслідками захворювання при пізній діагностиці і неадекватному лікуванні, великими фінансово-економічними затратами в періоди лікування, реабілітації, соціального забезпечення по інвалідності.

Дані літератури і наші спостереження свідчать про підвищення частоти і важкості захворювання, особливо у дітей раннього віку, що зумовлено погіршенням екологічних і соціально-побутових умов існування нашого населення. Діти Житомирської області після аварії на ЧАЕС знаходяться в особливих умовах.

Враховуючи вищенаведене, нами сформульована мета дослідження: покращити результати комплексного лікування дітей з гострим гематогенним остеомієлітом шляхом удосконалення діагностики, застосування ліпосомальних препаратів з фіксованими антибіотиками та імунокорекцією за показаннями.

Для досягнення мети було заплановано вивчити поширеність та особливості перебігу гострого гематогенного остеомієліту у хворих з різних зон радіологічного контролю, дослідити стан імунологічної реактивності і ефективності застосування ліпосомальних препаратів, на основі чого обґрунтовано реальну схему застосування ліпосомальних препаратів з включенням антибіотиків та імунокорекції за показаннями у дітей з ГГО.

В роботі проведено дослідження 884-х хворих з ГГО, які лікувалися в хірургічному відділенні Житомирської обласної

дитячої лкарні в 1978-2000 рр. 60,5 % хворих склали хлопчики, переважна кількість хворих (488 — 55,1%) — жителі села. Дітей шкільного віку (від 7 до 15 років) було 353 (39,9%), дітей першого року життя — 228 (25,8%).

При перерахунку на рік життя в шкільному віці ГГО зустрічається в 6 разів рідше. Особливо високою була частота ГГО у новонароджених (129—14,6 %), що значно перевищує дані авторів 70—80-х років [2, 33, 45] і свідчить про підвищення частоти ГГО в ранньому віці. Така ж тенденція спостерігається і в погіршенні перебігу захворювання, про що говорить збільшення частоти найтяжчих форм — токсико-септичної і токсичної (52 дітей — 5,9%), диференціація яких у перший-другий день надто важка через вираженість інфекційно-токсичного шоку.

В роботі ми користувалися класифікацією Т. П. Краснобаєва (1925) з доповненням І. С. Венгеровського (1964): локальна форма (542 хворі — 61,3%), септико-піємічна (290 хворих — 32,8%), токсико-септична і токсична (52 хворі). Відносно рано, в перші 3 дні захворювання госпіталізовано лише 37,8% хворих, причому загальні, найбільш тяжкі форми (септико-піємічна, токсико-септична і токсична) виявлені в 44,0% хворих ГГО.

В терміни 4—8 днів захворювання поступило 43,1% пацієнтів, із них загальні форми склали 27,0 %. Серед госпіталізованих після 8 діб від початку скарг переважали хворі септико-піємічною формою (54,4%). Все це свідчить про труднощі діагностики ГГО на ранніх стадіях і більш оперативне рішення тактичних питань при вкрай важкому стані пацієнтів, що підтверджується також спостереженнями дитячих хірургів (Б. М. Боднар та співавтори, 1997; Г. Н. Акжигитов та Я. Б. Юдин, 1999).

Найбільш часто (в 59,7%) вражались довгі трубчасті кістки (стегнова — 25,4%; великогомілкова — 20,0%; плечова — 14,3%), множинні ураження кісток діагностовано у 84 дітей (9,1%).

Статистичні дослідження захворюваності на ГГО у дітей Житомирської області виявили різницю між „чистими” та „забрудненими” радіонуклідами районами. До 1986 р. різниця

між „чистими” та „забрудненими” радіонуклідами районами недостовірна. В 1991 і 1998 рр. вона демонстративна: 0,019% і 0,031%; 0,021% і 0,027% дитячого населення ( $p < 0,05$ ).

Для контролю за перебігом захворювання та ефективністю лікування використовувались загальне клініко-лабораторне, рентгенологічне, УЗД, мікробіологічне та імунологічне обстеження. У 56 хворих проведено радіологічний контроль.

Доза внутрішнього накопичення радіонуклідів по  $Cz^{137}$  не перевищувала 0,06 мкКи, однак у 27 хворих із „чистих” районів спостерігалось рівномірне накопичення від 0,01 до 0,02 мкКи, тоді як у 29 дітей із забруднених територій — у межах 0,03—0,06 мкКи. Наведені дані співпадають з результатами досліджень В. М. Пономаренка, 1996; В. Й. Шатила, 1999, Т. К. Набухотного із співавторами, 1999.

Переважаючим збудником ГГО залишається золотистий стафілокок, хоча в монокультурі частота його знизилась з 60,4% до 50,2% за рахунок підвищення частоти к. pneumoniae, палички синьо-зеленого гною, меншою мірою — клебсіел і змішаної форми.

Зниження чутливості збудника захворювання до широко вживаних антибіотиків спостерігалось і у наших хворих. Проведені нами співставлення залежності форми і важкості перебігу ГГО від виду збудника показали, що такий зв'язок не є достовірним ( $\chi^2 = 1,59$ ,  $p = 0,8$ ).

Залежність форми ГГО від кількості мікробів-збудників у зоні ураження досліджувалось у 145 хворих. При мікробному числі  $1 \times 10^6$  КОУ/мл і більше спостерігались токсико-септична і септико-піємічна форми, при  $5 \times 10^4$  КОУ/мл і менше — переважала локальна форма ( $\chi^2 = 94,9$ ;  $p < 0,01$ ).

Отримані дані дають нам підставу зробити висновок, що в обстежених хворих з ГГО вид збудника грав меншу роль у визначенні форми і важкості перебігу захворювання. Разом з тим, чітко встановлена пряма залежність важкості захворювання від мікробного числа остеомієлітичного осередку, динаміка якого визначалась опірністю дитячого організму.

Увага до імунологічного стану дітей Житомирської області з урахуванням зон радіологічного забруднення особлива. Нами



проведено дослідження 17 показників імунітету у відповідності з методичними рекомендаціями МОЗ України (К., 1986). Групи хворих для порівняння клінічного перебігу та імунологічних порушень формувалися за певними цільовими показниками: тривалість стаціонарного лікування (до 40 днів — 36 хворих, більше 40 днів — 40), форма захворювання (локальна — 36, септико-піємічна — 19, токсико-септична — 21), проживання в „чистих” (49 дітей) і „забруднених” (27) районах, застосування ліпосомальних препаратів (50 хворих) і без них (49 хворих). Групи формувалися в міру госпіталізації хворих і не відрізнялися за основними характеристиками. Заключення за показниками дослідження базувалося на статистично достовірній їх різниці.

Для в'яснення ефективності ліпосомальних препаратів (ЛП) використані інгредієнти, дозволені для комплексного застосування фармакопейною ліцензією: ектерицид — п/96-376-11 МОЗ України, 1972.; ліпін — п/0700-02-115 МОЗ України, 1986 р.; антибіотики у відповідності з даними антибіотикограм.

Препарат ліпін, виробництва Харківського інституту мікробіології та імунології ім. М. І. Мечнікова, в кількості 5 г розводили в 10 мл фізіологічного розчину NaCl, додавали один або два антибіотики (в залежності від мікробного числа рани і чутливості мікрофлори). Струшуванням в шутель-камері впродовж 20 хв. досягалась дисперсія суміші з утворенням ліпосом з фіксованими в них ектерицидом і антибіотиками (методичні рекомендації Харківського інституту мікробіології та імунології).

Попереднє вивчення впливу ліпосомальних препаратів у лабораторних умовах проведено в 120 дослідах. Змив добової культури золотистого стафілокока додавався в фізіологічний розчин NaCl з лінкоміцином (60 проб) і в таку ж дозу лінкоміцину, фіксованому в ЛП (60 проб). Ступінь загибелі мікроорганізмів визначався шляхом висіву мікробної суспензії через 3, 12 і 24 години інкубації при температурі 37°C.

Аналіз результатів висіву показав, що через 3 години інкубації в контрольній серії ріст флори спостерігався в 30%, у дослідній — в 10%, через 12 годин — в 70% і 20% відповідно;

через 24 години — в 75 % і в 35%. Тобто, ефективність лінкоміцину в ЛПІ на стафілокок була в 2-3 рази вищою, ніж цього ж антибіотика в фізіологічному розчині.

Порівняльна оцінка ефективності ЛПІ в комплексному лікуванні дітей з ГГО проведена у 50 хворих 7—15 років, контрольна група з 50 хворих за основними показниками була репрезентативною з дослідною. Об'єм оперативної допомоги, консервативного лікування був однаковим. У досліджуваній групі промивання кістково-мозкового каналу здійснювалось завдяки ЛПІ в фізіологічному розчині, в контрольній — розчином фурациліну з такою ж дозою антибіотиків. Клінічна оцінка ефективності базувалась на порівнянні термінів нормалізації температури тіла, зниження гіперемії, набряку м'яких тканин, виділення мікрофлори рани, її загоснення, тривалості стаціонарного лікування.

Дані, отримані в процесі досліджень, оброблені статистичними методами з використанням комп'ютера ШМВ/РС. Оцінка статистичної вірогідності різниці величин у дослідних і контрольних групах проводилася за формулою критерію Ст'юдента з використанням його стандартних значень. Результати оцінювались як можливі, починаючи із значення  $p < 0,05$ .

Аналіз клінічних проявів різних форм ГГО у дітей різних вікових груп показав широкий діапазон загальних і місцевих симптомів захворювання. Їх виявлення та інтерпретація, безумовно, супроводжувалась значними труднощами, які визначали складність процесу ранньої діагностики, зумовлювали пізню госпіталізацію переважної частини хворих.

Покращення цього показника значною мірою залежало від досвіду і настороженості медпрацівників, що вимагало великої санітарно-просвітницької та організаційної роботи в районних і міських лікарнях області. Численні розгляди конкретних випадків пізньої діагностики і відповідні доповіді по темі дозволили виробити відношення до ГГО як до ургентної патології з невідкладним рішенням питань діагностики, лікування.

Однією з найтяжчих груп щодо небезпеки розвитку септичного перебігу та виникнення інвалідизуючих ускладнень

слід вважати новонароджених. Септико-піємічна та токсико-септична форми у них спостерігались у 50,4% (у дітей шкільного віку — в 31,1%). Частіше першою скаргою матері була обмеженість рухів, контрактура в певному суглобі, різкий неспокій дитини при спробі здійснити в ньому рухи. Увага до цього симптому, як першої ознаки остеомієлітичного артрити (у дітей раннього віку септичні, ревматоїдні артрити — дуже велика рідкість), у багатьох випадках дозволила рано запідозрити захворювання. набряк, інфільтрація м'яких тканин, локальна болючість суглоба і, особливо, навколосуглобової зони у відділах кінцівки з меншим розвитком м'язів (нижня третина гомілки, передпліччя) виникають раніше, тоді як при ГГО кісток кульшового суглоба ці симптоми проявляються значно пізніше. Хоча разом з тим контрактура в ньому з самого початку більш жорстка через болючість.

Популяризація через педіатрів і хірургів області значення даного симптомокомплексу в діагностиці ГГО сприяла більш своєчасній госпіталізації хворих, що ми розцінюємо як певне досягнення в покращенні ранньої діагностики захворювання. Значне поширення УЗД також розширило можливості своєчасного уточнення патології, особливо при локалізації в проксимальному відділі стегнової кістки з явищами остеомієлітичного кокситу.

Загальна реакція організму на осередок запалення в кістці визначила форму захворювання. Навіть у новонароджених з місцевою формою в 60,9 % пацієнтів ми спостерігали повільний початок без значного погіршення загального стану, тоді як у решти відмічено швидкий розвиток вже на 2—3 день.

У новонароджених та дітей до року в 50,4% ГГО мав септичний перебіг. При чому в більшості (в 56,5%) відмічено одномоментне виникнення кількох гнійних вогнищ з розвитком важкого стану. В 43,5% первинне запалення при неефективному лікуванні зумовило гематогенне поширення гнійно — запального процесу на інші кістки і паренхіматозні органи.

Токсико-септична форма характеризувалась раннім виникненням токсикозу і токсико-інфекційного шоку, місцева

симптоматика значно затримувалась при вираженій контрактурі в суглобі.

У дітей старших року при місцевій формі розвиток загальної симптоматики захворювання проходив у трьох варіантах. 28,4% хворих госпіталізовано у відносно задовільному стані, середня важкість відмічена в 45,4%, важкий стан у 26,2%. З перших днів спостерігалися: висока гіперемія, судоми, зневоднення, інтоксикація.

Септико-піємічна форма ГГО виділялася наявністю кількох септичних вогнищ при тяжкому загальному стані, але без явищ токсико-інфекційного шоку. Надзвичайна важкість хворих з токсичною (динамічною) формою ГГО була зумовлена раннім виникненням токсико-інфекційного шоку і великою швидкістю розвитку важкого стану.

Вираженість місцевої симптоматики значною мірою визначалася формою ГГО, тривалістю захворювання, локалізацією процесу. В першу-другу добу на стадії внутрішньокісткової флегмони нелокалізований інтенсивний біль у кінцівці, помірна чи незначна пастозність м'яких тканин, перкуторно виявлена локальна болючість, неможливість осьового навантаження в поєднанні із загальною реакцією організму давали підстави для пункційного дослідження кістки. Виділення крові з домішками гною під підвищеним тиском підтверджувало діагноз. Сумнівна наявність гною чи низький тиск, що частіше спостерігались при застосуванні ефективних антибіотиків, вимагали мікроскопічного дослідження мазка, пунктату на мікрофлору.

На стадії субперіостальної, параосальної флегмони місцева симптоматика запального процесу клінічно яскраво виражена. Термінове пункційне дослідження виявило відшарування окістя, наявність під ним густого гною (при локальній формі), гною з кров'ю (частіше — при септико-піємічній формі) чи гемолізованої чорної крові (при токсико-септичній і токсичній формах). Пунктат із кістки мав такий же характер.

Висвітлення особливостей клінічних проявів і перебігу ГГО у дітей Житомирської області слугувало необхідним обґрунтуванням покращення ранньої діагностики захворювання. Як важливі складові процесу поглиблення

діагностики патології вважали вивчення особливостей збудника ГГО, внутрішнього накопичення радіонуклідів, імунологічного стану у хворих.

Проведені дослідження мікрофлори у хворих показали, що вираженість і перебіг процесу залежить не стільки від виду збудника, скільки від інтенсивності його розвитку в осередку запалення, від мікробного числа гнійника. Інтенсивність розмноження збудника визначається здатністю макроорганізму протистояти розвитку інфекційного агента, тобто станом імунологічного гомеостазу.

Вірогідно, виявлене внутрішнє накопичення радіонуклідів по  $Cz^{137}$  до 0,06 мкКи у хворих із „забруднених” районів області (у хворих із “чистих” районів — до 0,02 мкКи), як і погіршення соціально-побутових умов населення, не могли не вплинути на імунологічний статус дітей.

Дослідження 17 показників імунітету у хворих з ГГО показали наявність різних і різною мірою порушень всіх ланок імунного захисту. При різних формах ГГО виявлена виражена тенденція, яка свідчить про більш високе напруження в формулюванні імунної відповіді у хворих септико-піємічною формою (підвищення Т-хелперної, фагоцитарної активності, рівня імуноглобулінів G) та токсико-септичною (більш значиме підвищення Т-хелперної групи, хелперно- супресорного індексу, ріст рівня IgG, зниження фагоцитарного числа).

При локальній формі ГГО типовим в імунному статусі хворих є швидкий, протягом перших днів захворювання, перехід до високого, в 1,5—2 рази вище регіональної норми (додаток: табл. 5), хелперно-супресорного індексу, що забезпечувалось збільшенням групи Т-хелперів і зниженням Т-супресорів. Фагоцитарне число нейтрофілів збільшилось з 46,55% до 54,22%, рівень IgM був підвищеним.

Протягом захворювання спостерігались коливання і перепади основних показників ланок імунної відповіді, що корелювалось з клінічним перебігом запального процесу.

У хворих токсико-септичною і токсичною формами ГГО виявлено високий ступінь порушень у формуванні імунної відповіді: низький початковий рівень імунологічних показників, низькі компенсаторні можливості всіх ланок

імунної системи, вкрай повільна позитивна динаміка і відсутність нормалізації імунного статусу при клінічному покращенні стану хворих.

Для хворих септико-піємічною формою особливістю імунологічної характеристики було підвищення активного супресорного контролю при формуванні імунної відповіді, що означало суттєве внутрішнє функціональне порушення хелперної ланки. Функціональна недостатність лімфоцитарної ланки компенсувалась активацією фагоцитарної та гуморальної ланок. Нормалізація клінічного стану значно випереджала нормалізацію імунологічних показників.

Хворі локалізованою формою ГГО мали сприятливу тенденцію як у кількісних рівнях, так і в динаміці. Найвна імунологічна недостатність проявлялась зниженням групи Т-теофілінчутливих лімфоцитів, перерозподілом основних регуляторних субпопуляцій, що компенсувало кількісно-функціональну недостатність хелперної групи. Нормалізація імунологічних показників практично співпадала з клінічним одужанням.

Порівняльна оцінка параметрів імунного статусу хворих, що проживають в радіологічно несприятливій зоні, показала, що внутрішні зв'язки імунологічних показників у них мали різноскеровану динаміку, відмінну від показників хворих із „чистих” регіонів. Виявлена компрометація імунної системи, викликана впливом екологічних факторів, проявлялась різними варіантами імунного реагування в залежності від дози антигенного подразнення.

При дії підвищеної дози такого подразнення в лімфоцитарній реакції переважали супресорний компонент та пригнічення хелперної ланки, що кількісно проявлялось септичними формами захворювання.

Основною особливістю імунної відповіді у хворих із „забруднених” зон є дозозалежність імунної реакції від активності антигенного подразнення: при невеликому подразненні — помірно висока, при підвищеному — надмірно знижена.

Високо оцінюючи значення антибактеріальної терапії, адекватної корекції порушень гемодинаміки, метаболічного та

імунологічного гомеостазу, вирішальним у комплексному лікуванні дітей з ГГО вважаємо своєчасне і повноцінне оперативне втручання. Виявлення патогенетичного значення високого внутрішньокісткового тиску при ГГО, як основної причини прогресування флегмони в кістці, розвитку остеонекрозу і секвестрів, змінило відношення хірургів до оперативного втручання: основне значення надається декомпресії осередку запалення, місцевому підведенню антибіотиків. Розкриття субперіостальної, параосальної флегмон, пункційне дронування суглоба має важливий, але допоміжний вплив на перебіг процесу.

Всього розкриття флегмон (субперіостальної, параосальної, періартикулярної) виконано у 863 хворих (97,6%), із них повторно — у 84 дітей (9,5%). Постановка голок у кістку здійснена у 613 хворих (69,3%), остеоперфорації — у 589 (66,5%). У новонароджених підведення антибіотиків у кістку виконувалось при пункції 1—2 рази на день. Дітям раннього віку декомпресія осередку запалення в кістці досягала постановкою голок Дюфо. В міру появи розкривались гнійники м'яких тканин, при гнійних плевритах і піопневмотораксах (у 25 із 52 хворих) дронувалися плевральні порожнини.

Антибактеріальна терапія у хворих здійснювалась протягом 2—6 тижнів циклами у відповідності з чутливістю і кількістю мікрофлори в осередку запалення. Тривалі строки вимушені були застосовувати при затяжному перебігу гематогенного остеомієліту, особливо при загрозі переходу захворювання у хронічну стадію. Враховуючи чутливість мікрофлори, в останні роки призначали лінкоміцин внутрішньокістково, цефалоспорици 2—3-го порядку — внутрішньовенно, гентаміцин (амікоцин) — внутрішньом'язево.

Для дослідження ефективності застосування антибіотиків, включених у ліпосомні препарати (ЛП), нами вивчалась динаміка мікрофлори остеомієлітичного вогнища, перебіг місцевого процесу і загального стану у 50 хворих віком від 7 до 14 років з різними формами ГГО. Контролем була група із 49 хворих. В досліджуваній групі — 0,5 добової дози лінкоміцину в складі ліпосомного препарату на фізіологічному розчині NaCl застосовувався крапельно внутрішньокістково протягом доби

6—7 днів. В аналогічну дренажну систему хворим контрольної групи добова доза лінкоміцину вводилась крапельно на розчині фурациліну (1:5000). Ці ж розчини використовувались при перев'язках. Всі інші компоненти лікувального процесу в обох групах були однаковими.

Бактеріологічне очищення остеомієлітичного осередку протягом першого тижня лікування наступило у 88,9 % хворих токсико-септичною та в 72,7 % хворих септико-піємічною формами ГГО (в контрольній групі не зареєстровано жодного випадку). На другому тижні лікування у хворих токсико-септичною формою цей показник збільшився до 100 %, у хворих з септико-піємічною — до 90,9% ( $p < 0,05$ ). У хворих з локальною формою бактеріологічне очищення інфекційного вогнища закінчилось до кінця першого тижня у 100% випадків; у контрольній групі до цього терміну у 82,8% хворих з локальною формою захворювання та у жодного хворого з генералізованими формами ГГО.

Температура тіла у дітей з генералізованими формами захворювання нормалізувалась протягом першого тижня після застосування ЛП, тоді як у контрольній групі це відбулося лише в 12,5—23,1% хворих. При локальній формі різниця між групами була менш демонстративною.

Зменшення локального набряку, гіперемії у дітей досліджуваної групи з генералізованими формами протягом першого тижня відмічено у 44,4 % і 45,4% (в контрольній групі — 0,0%—15,9%;  $p < 0,05$ ). Активність репаративних процесів виросла в 2,5—4,5 рази. В досліджуваній групі скоротились строки стаціонарного лікування: менше 32 днів лікувалось 90,0% хворих з локальною формою ГГО, 88,9% дітей з токсико-септичною і 72,7% хворих з септико-піємічною формами (в контрольній, відповідно 92,8%, 37,5 %, 38,5%;  $p_1 < 0,05$ ;  $p_{2-3} < 0,05$ ).

Таким чином, комплексне лікування з включенням ліпосомальних препаратів з половинною дозою лінкоміцину здійснювало позитивний вплив на клінічний перебіг всіх форм ГГО.

В роботі також проведена оцінка впливу ЛП на імунологічний статус у дітей з даним захворюванням.



Імунологічні показники 16 дітей, які отримували ЛП, співставлені з показниками 22 дітей з тривалістю лікування до 40 днів і 41 дитини з терміном лікування від 41 до 160 днів.

Найбільш значимим був вплив комбінованого лікування на лімфоцитарну ланку імунокомпетентних клітин. Загальна абсолютна їх кількість збільшувалась на 53,6-59,4 % ( $p < 0,05$ ).

Значне збільшення у хворих досліджуваної групи імуноглобулінів А та G (до 2,14г/л та 16,23 г/л, відповідно;  $p_1 < 0,05$ ;  $p_2 < 0,01$ ) відмічено вже на 3—5-й день застосування ЛП. Вибірковість впливу ЛП на реактивні ланки імунної системи хворого визначались її початковим станом, котрий залежав як від генетичної детермінації, так і від суми складових зовнішнього та внутрішнього впливів.

ЛП посилював діяльність тих ланок імунної системи, котрі в даний відрізок часу були робочими в даній фазі імунного реагування, чим була зумовлена значна клініко-імунологічна ефективність застосування ЛП у хворих з ГГО.

Виявлені порушення імунологічного стану при госпіталізації хворих і в процесі лікування свідчили про велике, якщо не вирішальне, значення цих порушень у виникненні, важкості перебігу і наслідках ГГО у дітей.

На кожному етапі розвитку захворювання необхідно було вирішувати питання підвищення опірності дитячого організму. В гострій стадії захворювання при виражених порушеннях гемодинаміки, метаболізму, токсико-септичного стану відновлення неспецифічної реактивності переливанням антистафілококових плазми і гаммаглобуліну здійснювались паралельно з інтенсивною корекцією загрожуючих життю синдромів. Питання доцільності і вибору імунокорекції вирішувалось після усунення явищ шоку, ендогенної інтоксикації, поліорганної недостатності і отримання результатів імунологічних досліджень.

При зниженні фагоцитозу, вмісту Т-лімфоцитів, при порушенні співвідношення Т- і В-лімфоцитів застосовували імуномодулятори (тималін, імунал), зниження вмісту імуноглобулінів — тималіну, левамізолу у вікових дозах. Більш широко застосовували УФОК, лазерне опромінення крові, гіпербаричну оксигенацію.

Летальність серед 423 хворих (1978—1988 рр.) — 1,2% (померло 5 дітей), в другий період (1989—2000 рр.) вона знизилась до 0,2% (один летальний випадок на 461 хворого). Перехід ГГО в хронічний у перший період спостерігався в 49 хворих (11,58%), із них норичева форма — у 18 (4,26%); у другий період ці ускладнення відзначені у 19 (4,12%) та 8 (1,7%) хворих.

Ортопедичні ускладнення в першому періоді виникли у 30 дітей (7,09%): патологічний перелом — у 10, патологічний вивих стегна — у 9, дефект кістки — у 5, контрактура суглоба — у 6 хворих.

У другому періоді частота цих ускладнень спостерігалась у 15 хворих (3,24%). Тривалість стаціонарного лікування знизилась за цей час з  $43 \pm 4,8$  ліжко-дня до  $31 \pm 2,9$  дня ( $p < 0,05$ ). Великою і надто важкою залишається проблема лікування ортопедичних ускладнень. Такі хворі проходять лікування в КНДЮТ.

Удосконалення питань діагностики ГГО на основі деталізації клінічної симптоматики в різних вікових групах, при різних формах і локалізаціях захворювання та впровадження цього досвіду в практику педіатрів і хірургів області, поглиблення діагностики мікробіологічних аспектів патології, імунологічних порушень, особливо у дітей із зон радіоактивного забруднення, удосконалення хірургічного лікування, корекції порушень метаболічного та імунологічного гомеостазу, впровадження ліпосомальних препаратів дозволили суттєво покращити результат комплексного лікування захворювання.

Разом з тим, доцільно звернути увагу на таке. Запізніла і недостатня декомпресія остеомієлітичного осередку, зниження ефективності антибіотикотерапії та імунної реактивності дитячого організму, особливо в зонах екологічного неблагополуччя, зумовлюють ускладнений перебіг ГГО, поширення деструкції кістки, значну частоту інвалідизуючих наслідків.

Перспективу покращення результатів ми вбачаємо в подальшому удосконаленні ранньої діагностики, своєчасному і адекватному хірургічному лікуванні з кваліфікованою корекцією порушень метаболічного та імунологічного гомеостазів і більш широким застосуванням ліпосомальних препаратів.

## ЗАКЛЮЧЕННЯ

В роботі наведені дані про захворюваність на гострий гематогенний остеомієліт дітей Житомирської області в період 1978—2000 рр., проведено дослідження динаміки імунологічних показників протягом лікування хворих із різних зон проживання («чистих» та «забруднених»). Вивчено дію ліпосомальних препаратів при лікуванні дітей, хворих на гострий гематогенний остеомієліт.

В Житомирській області у дітей з гострим гематогенним остеомієлітом після аварії на ЧАЕС спостерігається циклічність підйому числа хворих (через 8—10 років), яка супроводжується більш високою захворюваністю в „забруднених” районах (в 1991 р. захворюваність у „чистих” районах — 0,019% дитячого населення, в „забруднених” — 0,031%; в 1998 р., відповідно, 0,021 % і 0,027 %;  $p < 0,05$ ). Причому, доза радіонуклідів по  $Sz^{137}$  у хворих „чистих” районів сягала 0,01—0,02 МкКи, в «забруднених» — 0,03—0,06 мкКи.

Враховуючи зміни імунного стану при генералізованих формах ГГО, особливо у дітей із зон радіонуклідного забруднення, необхідне підвищення опірності дитячого організму починається з відновлення гемодинаміки, оксигенації, корекції метаболічних порушень і детоксикації, включення пасивної імунізації антистафілококовими плазмою і гаммаглобуліном.

Застосування імунокоректорів можливе при наявності кваліфікованого імунологічного контролю, в зв'язку з чим ширше впроваджені УФОК, лазерне опромінення крові, гіпербарична оксигенація.

Високо оцінюючи значення антибактеріальної терапії, адекватної корекції порушення гемодинаміки і метаболізму, вирішальним у лікуванні дітей з ГГО є своєчасне і повноцінне оперативне втручання.

У хворих із „забруднених” радіонуклідами зон поряд з відміченими змінами імунного стану спостерігалась також спотворена імунна від-

повідь на антигенне подразнення: при слабкій дії антигена — інтенсивна імунна відповідь і навпаки. Повільніше і меншою мірою проходило відновлення імунного стану в процесі клінічного видужування.

Включення ліпосомальних препаратів у комплексне лікування хворих з ГГО суттєво покращувало перебіг місцевого процесу і вираженість загальної реакції на нього: значно скоротилися терміни очищення рани від мікрофлори, нормалізації температури тіла, загоєння рани, тривалості стаціонарного лікування. Застосування ЛП здійснювало виражену позитивну дію на імунну систему: збільшувалась кількість лімфоцитів, імуноглобулінів А та G.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Акжигитов Г.Н., Галеев М.А., Сахаутдинов В.Г., Юдин Я.Б. Остеомиелит. — М.: Медицина. — 1986. — 208 с.
2. Акжигитов Г.Н., Юдин Я.Б. Гематогенный остеомиелит. — М.: Медицина, — 1998. — 287 с.
3. Алиев Г.А. Динамика клинико-биологических изменений при гематогенном остеомиелите у детей: Автореф. дисс...канд. мед. наук. — 1988. — С. 19.
4. Антиметастатический эффект аналога мурамилдипептида, заключенного в липосомы / Уманский В.Ю., Стефанов А.В., Бондарь О.П. и др.// Вopr. онкологии. — 1988. — № 4. — С. 433—438.
5. Антипкін Ю.Г., Омельченко Л.І., Бабко С.О. і співавт. Оцінка стану здоров'я дітей, які мешкають на територіях радіаційного контролю в динаміці обстеження протягом останніх трьох років після аварійного періоду// Тез. доповідей ІХ з'їзду дитячих лікарів України. — Одеса. — 1993. — С. 72.
6. Астахова В.С. Принципи імунокорегуючої терапії хворих на остеомиєліт / Посібник з актуальних проблем кістково-гнійної хірургії та методів консервативного лікування. — К. — 1999. — С. 358—372.
7. Баиров Г.А. Неотложная хирургия детей. — Л.: Медицина, 1983. — 408 с.
8. Бебешко В.Г. Брусилова К.М., Вінницька О.П. та інші. Оцінка кількісних і якісних показників елементів гемопоєзу у дітей через 6 років після аварії на Чорнобильській АЕС // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 1992. — № 3. — С. 17—19.
9. Библиук Й.І., Мартинюк М.А., Магіяш Я.В. та ін. Лікування гострого гематогенного остеомиєліту у дітей // Гематогенний остеомиєліт та його наслідки у дітей: Матеріали науково-практичної конференції. — Київ—Чернівці, 1997. — С. 6—8.
10. Биологический эффект липосом при гипоксических состояниях различной этиологии/ Стефанов А.В., Пожаров В.П., Михайленко Т.Д. и др.// Вестник АМН СССР. — 1990. —

- № 6. — С. 47—52.
11. Бідненко С.І. Збудники кістково-гнійної інфекції, сучасна хіміотерапія та хіміопротекція // Посібник з актуальних проблем кістково-гнійної хірургії та методів консервативного лікування. — Київ, 1999. — С. 296—357.
  12. Бідненко С.І., Вернигора І.П., Лотко О.Б. Мікрофлора та специфічний антибактеріальний імунітет при травматичному остеомієліті після аварії на ЧАЕС // Матеріали XII з'їзду травм.-ортоп. України. — Київ, 1996. — С. 185—186.
  13. Бобров А.А. Об остром инфекционном остеомиелите // Вестник хирургии. — 1989. — № 11. — С. 90—92.
  14. Бобров А.А. Об остром инфекционном остеомиелите // Вестник хирургии. — 1989. — № 5. — С. 205—216.
  15. Боднар Б.М., Горячев В.В., Тіктінський В.С. та ін. Особливості сучасного перебігу гострого гематогенного остеомієліту у дітей. // Гематогенний остеомієліт та його наслідки у дітей. — Київ—Чернівці, 1997. — С.8—10.
  16. Бурин М.Д. О ранних ортопедических осложнениях острого гематогенного остеомиелита бедра у детей // Ортоп., травматол., протезир. — 1989. — № 4. — С. 24—26.
  17. Бурин М.Д., Делікатний О.В. Гематогенний остеомієліт: сучасний погляд ортопеда на перебіг, лікування, результати // Матеріали наук.-практич. конф. «Гематогенний остеомієліт та його наслідки у дітей». — Київ—Чернівці, 1997. — С. 24—26.
  18. Васюк О.М. Стан імунітету та кальцій-фосфорного обміну у часто хворіючих дітей, які проживають на радіаційно контрольованих територіях // Тези доповідей IX з'їзду дитячих лікарів України. — Одеса, 1993. — С. 89.
  19. Венгеровский И.С. Остеомиелит у детей. — М.: Медицина, 1964. — 271 с.
  20. Венгеровский И.С. Остеомиелит у детей. — Томск, 1952—1955. — Ч. 2—3. — С. 173—182; Ч. 4—5. — С. 148—168.
  21. Взаимодействие липосом различного состава с компонентами сыворотки крови / Голубчикова Н.А., Сидоров В.Н., Крейнс В.М. и др. // Вестник АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 32—36.
  22. Влияние липосомального препарата аминофосфадита на лизис эритроцитов / Иванова И.Н., Петров В.Н., Каплун А.П. и др. //

- Вестник АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 38—40.
23. Влияние подкожного введения липосом на функциональное состояние органов и систем экспериментальных животных / Сергеев С.Г., Гилев А.Ф., Устьянцева И.М. и др. // Вестник АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 28—32.
  24. Возможность использования липосом для перорального введения инсулина при сахарном диабете / Россельс А.К., Бухман А.А., Вахрушева Л.Л. и др. // Хим.-фарм. журнал. — 1983. — № 1. — С. 52—55.
  25. Гавалло В.М., Каплан А.В., Григорьева М.П. и др. Подходы к изучению реактивности у больных травматическим остеомиелитом // Ортоп., травматол. и протезир. — 1974. — № 6. — С. 40—43.
  26. Гайко Г.В. Ортопедические осложнения и последствия гематогенного метаэпифизарного остеомиелита у детей и подростков: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. — К., 1983. — 35 с.
  27. Галінський Ю.Я., Чабан О.П. Імунний статус здорових дітей Житомирської області, які мешкають у різних зонах радіаційного забруднення // Медичні аспекти впливу малих доз радіації на організм дітей. — Житомир. — 1996. — С. 102—104.
  28. Гринев М.В. Остеомиелит. — Л.: Медицина, 1977. — 152 с.
  29. Гук Ю.М., Кризь-Пугач А.П. Дегенеративно дистрофічні ураження кісток кульшового суглоба у дітей та підлітків після гематогенного остеомиеліту // Вісник ортопедії, травматології та протезування. — 1999. — № 1 (25). — С. 21—22.
  30. Гусев В.С. Клиника и комплексная терапия острого гематогенного остеомиелита у детей. Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М., 1970. — 21 с.
  31. Державин В.М. Эпифизарный остеомиелит. — М.: Медицина, 1965. — 176 с.
  32. Дерижанов С.М. Патологическая анатомия и патогенез остеомиелита. — Смоленск: СОКНИИ, 1940. — 180 с.
  33. Дерябин П.И., Каральник Б.В., Пальгов К.О. и др. Серологическая диагностика остеомиелитов стафилококковой этиологии // Хирургия. — 1988. — № 8. — С. 39—42.
  34. Дикова А.А., Копосов О.А. Остеомиелит у детей. — Горький, 1974. — 310 с.
  35. Дикова А.А., Копосов О.А. Остеомиелит у детей. — Горький:

- Волго-Вятское кн. изд-во, 1974. — 319 с.
36. Дирдовская Л.Н. Острый гематогенный остеомиелит у новорожденных. — Дисс... канд. мед. наук. — К., 1968. — 319 с.
  37. Дмитриев М.Л., Пугачев А.Г., Куш Н.Л. Очерк гнойной хирургии у детей. — М.: Медицина, 1973. — 360 с.
  38. Долецкий С.Я., Щетинин В.Е., Полтева А.Ф., Понизовский Б.М. Острый остеомиелит у детей // Хирургия. — 1979. — № 8. — С. 31—34.
  39. Дудкевич Г.А. Остеомиелит. — Ярославль: Верхневолжск. книжн. изд-во, 1971. — 136 с.
  40. Золотова Н.Н. Лечение патологического вывиха бедра у детей: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Л., 1991. — 16 с.
  41. Ивашкевич Г.А., Звезденкин О.А. Эндогенная аэробная флора кожи здоровых людей и её роль в развитии гнойных процессов // Вестник хирургии. — 1990. — № 1. — С. 142—145.
  42. Исаева Э. Г., Соловьев А.Е., Вернигора И.П., Грицай Н.П. Иммунотерапия в комплексном лечении токсико-септического состояния у больных остеомиелитом // Материалы Междунар. симпоз. по пробл. реаниматологии, интенсивной терапии, мед. катастроф. — Тбилиси, 1990. — С. 118—119.
  43. Кадыров И.А., Муратова Х.И., Шакиров Д.Ш. Получение модели остеомиелита. — Экспериментальная хирургия и анестезиология. — 1966. — № 6. — С. 32—33.
  44. Каплун А.П., соавт. Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ // Вопросы медицинской химии. — 1999. — № 1. — С. 1—11.
  45. Катько В.А., Вальвачев Н.И. Некоторые клинкомикробиологические аспекты острого гематогенного остеомиелита у детей // Вестник хирургии. — 1978. — № 11. — С. 95—100.
  46. Кононов В.С. Гематогенный остеомиелит. — М.: Медицина, 1974. — 172 с.
  47. Копытов Л.Ф., Батров Г.Г., Соколов Ю.Ю. Эпифиозный остеомиелит у детей раннего возраста // Новые технологии в педиатрии: Материалы конгресса педиатров России. — М., 1995. — 153 с.
  48. Краснобаев Т.П. О лечении острого гематогенного инфекционного остеомиелита. — Новый хирург. архив. — 1925. — Т. 8. — Кн. 3. — № 31. — С. 355—364.



49. Краснопольский Ю.М., Гольбец И.И., Орлова Г.Л. и др. // Хим.-фарм. журнал. — 1983. — № 4. — С. 401—410.
50. Красовская Т.В., Белобородова Н.В. Хирургическая инфекция у новорожденных. — М.: Медицина, 1993. — 224 с.
51. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран: Эволюция липидов мозга. Адаптационная функция липидов. — Л.: Наука, 1981. — 339 с.
52. Крисюк А.П., Куценюк Я.Б., Кінгая-Поліщук Т.А. та ін. Наш досвід консервативного та оперативного лікування дітей з патологічним вивихом стегна // Роль центрів кістково-гнійної хірургії в діагностиці, профілактиці та лікуванні хворих на остеомієліт в Україні. Матеріали науково-практичної конференції. — Київ—Житомир, 1996. — С. 81—83.
53. Крюк А.С. Хирургическое лечение поздней стадии хронического остеомиелита. — Минск: Беларусь, 1965. — 144 с.
54. Кукуруза Ю.П. Гематогенный остеомиелит костей тазобедренного сустава у детей (клинико-экспериментальное исследование). // Автореф. дис... докт. мед. наук. — Винница, 1983. — 405 с.
55. Кукуруза Ю.П. Гематогенный остеомиелит костей тазобедренного сустава у детей // Клиническая хирургия. — 1984. — № 6. — С. 24—26.
56. Кукуруза Ю.П., Стецула В.И. Патогенез остеомиелитического коксита. — Ортопедия, травматология. — 1977. — № 6. — С. 35—40.
57. Курунов Ю. Н. та співавт. Ефективність ліпосомальної лікарської форми антибактеріальних препаратів в інгаляційній терапії експериментального туберкульозу // Проблеми туберкульозу. — 1995 — № 1. — С. 38—40.
58. Липосомы в биологических системах / Под ред. Г. Грегориадиса, А. Аллисона; перев. с англ. М.Я. Вершавской, А.Л. Клибанова. — М.: Медицина, 1983. — 348 с.
59. Ліпіди — емульгатори біологічно активних емульсій / Ю.П. Теміров та ін. // Фармацевт. журнал. — 1984. — № 6. — С. 42—45.
60. Ліпіди — емульгатори біологічно активних емульсій. Повідомл. П. Ю.П. Теміров та ін. // Фармацевт. журнал. — 1985. — № 4. — С. 59—60.
61. Ліпідні ад'юванти при одержанні антиеритроцитарних сироваток/ Иванова Н.М., Краснопольський Ю.М., Петров В.І. та ін. //

- Фармацевт. журнал. — 1986. — № 4. — С. 46—48.
62. Ломаченко И.Н., Плешков В.Г. Особенности гематогенного остеомиелита у детей // Хирургия. — 1979. — № 11. — С. 81—83.
  63. Лыткин М.И. и др. Септический шок. — Л.: Медицина, 1980. — 239 с.
  64. Мазурова В.К. Комплексное лечение детей с острым гематогенным остеомиелитом // Хрон. остеомиелит. — К., 1974. — С. 14—17.
  65. Максон Н.Е., Уразгильдиев З.И. Лечение остеомиелита, осложненного свищами // Хирургия. — 1984. — № 1. — С. 74—77.
  66. Малахов Р.А., Бережной А.П., Мовнев В.О., Самков А.С. Лечение патологического вывиха бедра после гематогенного остеомиелита у детей и подростков // Хирургия. — 1993. — № 8. — С. 66—69.
  67. Марголис Л.Б., Бергельсон Л.Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками / Отв. ред. Л.М. Чайдахян. — М.: Наука, 1986. — 240 с.
  68. Марченко В. Ф., Русак П. С. Ретроспективная оценка иммунного статуса детей, больных острым гематогенным остеомиелитом // Збірник тез I національного конгресу України з імунології, алергології та імунореабілітації: Київ—Алушта, 1998. — № 4. — С. 40—41.
  69. Мгоян Г.Х., Колоян К.А. Хирургическое лечение хронического гематогенного остеомиелита и его последствий у детей // Вестник хирургии. — 1990. — № 2. — С. 81—84.
  70. Медичні аспекти впливу малих доз радіації на організм дітей: Збірн. наук. праць / Під ред. Т.К. Набухотного, В.М. Пономаренка, В.Й. Шатила. — Житомир. — 1996. — 115 с.
  71. Мельянцева Л.П., Крейнес В.М., Булгаков В.Г. Влияние уровня перекисного окисления липидов и величины рН липосомальной суспензии на её антибактериальную активность // Журнал микробиологии. — 1995. — № 1. — С. 6—10.
  72. Меньшикова В.М., Махсон Н.Е., Петраков А.А. и др. Диагностика и комплексное лечение неклостридалиной инфекции у травматолого-ортопедических больных: Методические рекомендации. — М., 1990. — 17 с.

73. Момотов А.А. Опыт лечения острого гематогенного остеомиелита у детей // Клінічна хірургія, 2000. — № 6. — С. 33—34.
74. Мосийчук Н.М. Экспериментальный остеомиелит. — Экспериментальная хирургия. — 1965. — № 2. — С. 56—57.
75. Москаленко В.З., Щербінін О.В., Грона В.М. та ін. Деякі клініко-імунологічні показники при гострому гематогенному остеомиеліті у дітей // Гематогенний остеомиеліт та його наслідки у дітей. — Київ—Чернівці, 1997. — С. 74—76.
76. Набухотний Т.К., Шатило В.Й., Павлюк В.П. Вплив іонізуючого випромінювання на імунну систему людини // Медичні аспекти впливу малих доз радіації на організм дітей. — Житомир, 1996. — С. 88—97.
77. Навашин С.М. Антибиотикотерапия на рубеже XX и XXI веков // Антибиотики. — М., 1997. — С. 11—31.
78. Нейков Г.Н., Мингазов И.Т. Диагностика и лечение острого гематогенного остеомиелита у детей // Вестник хирургии. — 1994. — № 12. — С. 75—78.
79. Никитин А.В. Антибиотики и иммунитет. / Антибиотики. — М. — 1997. — С. 32—46.
80. Новокрешинов Л.Б., Неизвестных Е.А. Выбор способа иммобилизации в профилактике патологического вывиха бедра при метаэпифизарном остеомиелите у малышей // Новые технологии в педиатрии: Материалы конгресса педиатров России. — М., 1995. — 165 с.
81. Ормантаев К.С., Султанбаев Т.Ж. Внутрикостное промывание при остеомиелите у детей. — Л.: Медицина, 1979. — 176 с.
82. Парамонов З.М. Епідеміологія внутрішнього випромінювання у дітей та підлітків, які мешкають на контрольованих територіях, та організація лікувально-профілактичної допомоги // Медичні аспекти впливу малих доз радіації на організм дітей: Збірник наукових праць. — Житомир, 1996. — С. 50—63.
83. Понкиров С.Т. Гнойно-септическая хирургия. 2-е изд., перераб. и дополн. — София: Медицина и физкультура, 1977. — 503 с.
84. Пономаренко В.М. Стан здоров'я дітей, які мешкають в зоні тривалої дії малих доз радіації, обґрунтування комплексу організаційних заходів його збереження // Медичні аспекти впливу малих доз радіації на організм дітей: Збірн. наук. праць. — Житомир, 1996. — С. 5—26.

85. Применение взвеси липосом при экспериментальном локальном гнойном процессе / Шраер Т.Т., Крейнес В.М., Голубчикова Н.А. и др. // Хирургия. — 1988. — № 4. С. 30—34.
86. Прокопова Л.В., Алексюк К.П., Николаева Н.Г. Атипичные формы остеомиелита у детей // Хирургия. — 1984. — № 1. — С. 81—84.
87. Противовоспалительные эффекты липосом / Крейнес В.М., Мельникова В.М., Маргалин П.М. и др. // Вестник АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 44—72.
88. Рахимов С.Р. Остеомиелит у детей. — Ташкент: Медицина (УзССР), 1988. — 128 с.
89. Рокицкий П.М., Грибнёв П.И., Карпухина Е.И. и др. Бэталактамный антибиотик тиенам при тяжелых формах сепсиса у детей // Врач. — 1995. — № 11. — С. 21—22.
90. Роток К.А., Васильев В.П., Антонов Ю.В. Получение и характеристика липосом, содержащих антибиотики // Микробиолог. журнал. — 1989. — Т. 51. — № 6. — С. 79—83.
91. Русак П. С. Гострий гематогенний остеомиеліт у дітей // Хірургія дитячого віку. — 2003. — № 1. — С. 50—56.
92. Русак П. С. Застосування ліпосомальних препаратів у лікуванні гострого гематогенного остеомиеліту у дітей // Матеріали ХІХ з'їзду хірургів України. — Харків, 2000. — С. 260—261.
93. Русак П. С. Захворюваність дітей Житомирської області на гострий гематогенний остеомиеліт // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. — Вип. 10. — Кн. 1. — Київ, 2001. — С. 401—419.
94. Русак П. С. Липосомальные препараты в комплексном лечении острого гематогенного остеомиелита у детей // Детская хирургия. — 1998. — № 2. — С. 18—20.
95. Русак П. С. Ретроспективна оцінка імунного статусу у дітей, хворих на гострий гематогенний остеомиеліт // Клінічна хірургія. — 2000. — № 6. — С. 34-36.
96. Русак П. С. Фельдман Ю. М., Маханёва Л. Г. Зависимость клинического течения острого гематогенного остеомиелита у детей от видового и количественного состава микроорганизмов в очаге поражения // Клінічна хірургія. — 1996. — № 7. — С. 32—33.
97. Русак П. С. Частота виникнення і перебіг гострого гематоген-

- ного остеомієліту у дітей після аварії на ЧАЕС // II конгрес хірургів України: Збірник наук. робіт. — Київ—Донецьк, 1998. — С. 420—421.
98. Русак П. С., Вышпинский И. М., Бродский Б. П. Лечение острого гематогенного остеомиелита у детей // Хирургия. — 1991. — № 8. — С. 136—138.
99. Русак П. С., Фельдман Ю. М., Маханёва Л. Г. Липосомальные препараты в лечении острого гематогенного остеомиелита у детей // Проблеми і перспективи розвитку охорони здоров'я в Житомирській області: Матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю засн. обл. лікарні ім. О. Ф. Гербачевського. — Житомир, 1995. — 158 с.
100. Русак П. С., Фельдман Ю. М., Маханьова Л. Г. Застосування ліпосомальних препаратів у лікуванні гострого гематогенного остеомієліту у дітей // Роль центрів кістково-гнійної хірургії в діагностиці, профілактиці та лікуванні хворих на остеомієліт в Україні: Матеріали наук.-практ. конф. — Київ—Житомир, 1996. — 152 с.
101. Русак П. С., Фельдман Ю. М., Маханьова Л. Г. Застосування ліпосомальних препаратів в комплексному лікуванні гострого гематогенного остеомієліту у дітей // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1998. — № 4. — С. 88-89.
102. Русак П. С., Чабан О. П. Оценка иммунологических показателей у больных острым гематогенным остеомиелитом // Проблеми і перспективи розвитку охорони здоров'я в Житомирській області: Матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю засн. обл. лікарні ім. О. Ф. Гербачевського. — Житомир, 1995. — 158 с.
103. Рябыкин А.И. Эпифизарные остеомиелиты длинных трубчатых костей и их лечение. — Журн. современ. хирургии. — 1929. — Вып. 4. — № 1. — С. 45—52.
104. Савицкая К.И., Носова В., Нехорошева А., Шанина А. Тиенам (имэпэнэм), (циластин) как средство эмпирической антибиотикотерапии // Антибиотики и химиотерапия. — 1993. — № 12. — С. 29—33.
105. Савицкая К.И., Цуман В.Г., Солодилова О.Е и др. Результаты иммунологического и микробиологического обследования при остром гематогенном остеомиелите у детей // Педиатрия. — 1988. — № 5. — С. 46—52.

106. Селиванов В.П., Воронянский Ю.П. Остеомиелит таза. — М.: Медицина, 1975. — 169 с.
107. Сергеев С.Г., Гилев А.Ф., Устьянцева И.М., Голубчикова Н.А. Влияние подкожного введения липосом на функциональное состояние органов и систем подопытных животных // Вестник АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 28—32.
108. Синчук Н.І., Набухотний Т.К. Стан фізичного розвитку дітей, які мешкають в умовах малих доз радіації внаслідок аварії на ЧАЕС // Медичні аспекти впливу малих доз радіації на організм дітей: Збірн. наук. праць. — Житомир, 1996. — С. 26—35.
109. Ситко Л.А., Федотов В. К., Суворов М. Ю. и др. Компьютерная томография диагностики хронического остеомиелита у детей // Вестник хирургии. — 1970. — № 7. — С. 72—73.
110. Ситковский Н.Б., Плотников А.М., Поворознюк А.С. Лечение остеомиелита костей предплечья у детей // Клінічна хірургія, 2000. — № 6. — С. 30—32.
111. Ситько А.И., Логунов А.В., Атрошенко В.П. Компьютерная томография в ранней диагностике ОГО длинных трубчатых костей у детей // Вестн. хирургии. — 1993. — № 3. — С. 55—58.
112. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста // Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1996. — 384 с.
113. Султанбаев Т.Ж. Острый остеомиелит у детей. — Алма-Ата. — 1979. — 266 с.
114. Султанбаев Т.Ж. Сравнительная оценка методов антибиотикотерапии в комплексном лечении острого гематогенного остеомиелита // Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Алма-Ата, 1970. — 21 с.
115. Сягайло П.Т., Косарь А.Е. Остеомиелит у детей // Хирургия. — 1984. — № 1. — С. 78—81.
116. Таур А.Р., Босенко В.И., Левицкий М.В., Пляцок В.А. Опыт применения тиенама при лечении сепсиса в детской хирургии // Вестник научных исследований. — 1997. — № 1. — С. 1—2.
117. Тенденции в развитии исследований в области липосом: Обзор патентозной литературы / Несытова Н.Ю., Панева Н.С., Ильина Е.В. и др. // Вестник АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 4—8.
118. Терновой К.С., Прокопова Л.В., Алексюк К.П. Лечение остеомиелита у детей. — Киев: Здоровье. — 1979. — 256 с.

119. Терновский С.Д. Применение пенициллина при остром инфекционном гематогенном остеомиелите у детей. — Хирургия. — 1951. — № 6. — С. 6—10.
120. Тодуа Ф.И., Федоров В.Н., Колесников В.А. Современная рентгенологическая и радиологическая диагностика остеомиелита // Медицинская радиология. — 1988. — № 4. — С. 69—73.
121. Ультразвуковая диагностика в детской хирургии / Под ред. И.В. Дворяковского, О.А. Беляевой. — М.: Профит, 1997. — 248 с.
122. Федоров В.Д. Развитие исследований по проблемам хирургической инфекции // Хирургия. — 1991. — № 12. — С. 3—9.
123. Фельдман Ю.М., Маханёва Л.Г., Шапиро А.В. Количественное определение бактерий в клинических материалах. — К., 1984. — 3 с. (МЗ Украины, информ. письмо).
124. Фельдман Ю.М., Маханёва Л.Г., Марченко В.Ф. Бактериологическая диагностика сепсиса и септимии у детей // Педиатрия. — 1993. — № 6. — С. 38—40.
125. Хирургическое лечение остеомиелита / Г.Д. Никотин, А.В. Рак, С.А. Линкин и др. — СПб.: ООО ИФК «Русская графика», 2000. — 288 с.
126. Хлыстов В.А. Особенности минерального и белкового обмена в костной ткани при экспериментальном остеомиелите // Экспериментальная хирургия. — 1968. — № 6. — С. 52—55.
127. Циквин В.И. К вопросу получения модели экспериментального остеомиелита. — Экспериментальная хирургия. 1960. — № 5. — С. 57—62.
128. Цуман В.Г., Машков А.Е., Таем Х. Ранние признаки хронического воспаления у детей с острым гематогенным остеомиелитом // II конгрес хірургів України. — Київ—Донецьк, 1988. — С. 432—434.
129. Шапиро А.В., Фельдман Ю.М. Метод количественного определения обсеменённости мокроты бактериями у больных острыми и хроническими пневмониями // Лабораторное дело. — 1983. — № 7. — С. 59—60.
130. Шатило В.Й., Толстанов О.К., Горобець Н.І. та інші. Імунологічні показники у дітей з гіперплазією щитовидної залози // Медичні аспекти впливу малих доз радіації на організм

- дітей. — Житомир, 1996. — С. 98—101.
131. Швец В.И., Краснопольский Ю.М. Липиды в лекарственных препаратах // Вестник АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 19—28.
  132. Швец В.И., Краснопольский Ю.М. Липиды в лекарственных препаратах: Обзор // Хим.-фарм. журнал. — 1987. — № 2. — С. 17—26.
  133. Школьников Л.Г., Селиванов В.П., Воронянский Ю.П. Гематогенные и травматические остеомиелиты в клинической практике // Ортопедия, травматология. — 1971. — № 12. — С. 22—29.
  134. Шраер Т.И., Шапошников Ю.Г., Крейнс В.М. Применение липосом в раннем лечении экспериментальных ран // Хирургия. — 1994. — № 12. — С. 35—38.
  135. Шубик В.М. Ионизирующее излучение и иммунитет. — М: Атомиздат, 1977.
  136. Шунада И.В., Стецула В.И. Состояние помощи больным остеомиелитом в УССР и средства её улучшения // Хрон. остеомиелит. — К., 1974. — С. 3—11.
  137. Шуринок А.Р. Назревшие вопросы остро го гематогенного остеомиелита у детей. — Материалы респ. конф. дет. хирургов Украины. — Киев—Днепропетровск, 1967. — С. 15—16.
  138. Щитинин В.Е., Коровин С.А., Дворовенко Е.В., Щербачов В.В., Таккина Я.А., Фучкова О.Ю. Лечение остро го гематогенного остеомиелита у детей // Детская хирургия. — 2000. — № 5. — С. 8—11.
  139. Экспериментально-морфологическое влияние липосом при интоксикации / Тринус Ф.П., Писарев А.А., Чубенко А.В. и др. // Бюллетень экспер. биологии и медицины. — 1985. — № 12. — С. 714—715.
  140. Эктерицид как дисперсионная среда для получения клинически перспективных липосомальных лекарственных форм / Дикий И.Л., Стрельников Л.С., Чуешов В.И. и др. // Вестник АМН СССР. — 1990. — № 6. — С. 40—44.
  141. Яниспер Г.Я., Никифорова Л.Н., Енилеев Р.Х., Голиков П.П. Экспресс-диагностика анаэробного компонента смешанных инфекций в хирургии // Вестник хирургии. — 1991. — № 7. — С. 40—44.



142. Awwasthi V, Goins B, Klipper R, Loredó R, Korvik D, Phillips WT. / Im asing experimental osteomyelitis using radiolabeled liposomes // *J Nucl Med* 1998 Jun; 39 (6): 1089-94 / USA/
143. Bongers H., Long E., Reuland P., Hofmann U. Radiological and scintigrafic diagnosis of primary chronic osteomyelitic childhood // *Fortschr. Veb. Rontgenstr. Nucleamed.*, 1988, Aug; 49(2), 136—142.
144. Dams E.T. Nijhof MW, Costerns FH, Oyen WJ. // Sintigrafic evaiuation of experimental chonik osteomyelitis. // *J. Nucl. Med.* 2000 May; 41(5): 896-902. The Neteherlands.
145. Finegold S. Host factors predisposing to anaerobic infections. *F/E/ MS Immunol // Med. Microbiol.* — 1993. — Vol. 6. — № 2 —3. — P. 159—163.
146. Gash A., Walker C.R., Carty H. Case report: complete photopenia of femoral head on radionuclide bonescanning in septic arthritis of the hip // *Brit. J. Radiol.* — 1994. — № 67 (800). — P. 816—818.
147. Gestreich A.E. Imaging of the skeleton and soft issues in children. *Curr. Cpin. Radiol.* 1991. — № 6. — P. 889—894.
148. Hahn M.P. Osterwann P., Richter D., Muhr J. Pseudoartroses in childhood // *Ortopade.* — 1996. — Sep., 25(5). — P. 470—477.
149. P. Klemm. Die actue und chronishe infektiöse Osteomyelitis des Kindesalters. — Berlin, 1914. — 171 s.
150. Kozlovski K., Diard F., Padovani J., Pietzon K. / Unilateral mid — femoral periosteal newbone of varying aetiology in human infections // *Clin. Ter.* — 1993. — Vol. 15. — № 2. — P. 244—260.
151. Levis R.P., Sutter V.R., Finegold S.M/ Bone infections involing anaerobic bacteria // *Medicine.* — 1978. — Vol. 57. — № 4. — P. 279—305.
152. Lambrano D. The role of anaerobic bacteria in human infections // *Clin. Ter.* — 1993. — Vol. 15. — № 57. — P. 279—305.
153. Muhlendahl K. E. Pelvic and femorial vein thrombosis in childhood // *Monatsschz. Kinderheilkd.*, 1988. — Juli, 136. — P. 397—399.
154. Ringelmann R., S. — A. A/ Amin. Laboratory Diagnosis and Antibacterial Therapy for Joint Diseases // *Orthopadie.* — 1990. — V. 128. — № 4. — P. 391—395.
155. Schmidt H.G., Nelkes m., Witter F. Zur Klassifizierung der Osteomieliitis // *Acta Traumatol.* — 1990. = Bd. 20, № 6. — S. 303—309.
156. Schwishuk L.E. Osteomyelitis and Septic Arthritis/ Imaging of the

- newborn infant and young child. — III ed. — Baltimore, 1989. — 1053 p.
157. Smith L., Hammil J., Metral R., Walch S. Caval thrombectomy for severe staphylococcal osteomyelitis. // *J. pediatr. Surg.*, 1997, Jan; 32(1). — P. 112—114.
  158. Syrogiannopoulos G.A., Mc Graceken G.H.I., Nelson J.D. Osteoarthric infections in children with sickle cell disease // *Pediatr. rics.* — 1986, — 78(6). — P. 1090—1096.
  159. Schenk P., Bendas F., Nuhn P. // *Pharmazie.* — 1988. — Bd. 7. — S. 457.
  160. Payne N.I., Timmins P., Ambrose C. V/ et. // *Farm. Sci.* — 1986. — Vol. 75. — P. 325.
  161. *Liposome Technology* / Ed. Y. Yvegoriadis. — New York. — 1986. — Vol. 1. — P. 268.
  162. Rusak P. S. Kompleksowe leczenie dzieci z ostrym krwio pochodnym zapaleniem kości // *Advances in clinical and experimental medicine.* — Wrocław, 2003. — P. 176.
  163. Rymon B.E., Tyrell D.A. *Liposomes in Biology and Pathology.* — Amsterdam, 1979. — Vol. 6. — P. 549—597.
  164. Szoka F., Papahadjopoulos D. // *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* — 1980. — Vol. 9. — P. 467.

# ДОДАТОК

## до таблиці статистичної достовірності обробленого матеріалу

Таблиця 1.

*Достовірність відмінностей (p) імунологічних показників хворих ГГО досліджуваної групи і кожної з двох контрольних груп за періодами обстеження*

Показники	Досліджувана і 1 контрольна групи						Досліджувана і 2 контрольна групи									
	1-1		2-2		3-3		4-4		1-1		2-2		3-3		4-4	
	%	Г/п	%	Г/п	%	Г/п	%	Г/п	%	Г/п	%	Г/п	%	Г/п	%	Г/п
Лейкоцити	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05												
Лімфоцити			<0,05	<0,05												
Тзаг.			<0,05	<0,05												
Тст.							=0,01									
Ттр.	<0,001			<0,05												
Ттч.	<0,001	<0,001		<0,05	<0,001	<0,001			<0,001	<0,05						
Інд. Ттр/Ттч																
Інд. Тта спонтанні																
Та				<0,001												
модульовані																
Тимогенам																
Інд. Та мод /																
Та спонт.																
Гліцирамом																
Інд. Та мод./Та спонт.																
Антибіотиками																

(закінчення таблиці на наступній сторінці)

Інд. Та мод./Та спонт.																				=0,05
Фагоцитарне число нетрофілів	<0,001	<0,05	<0,05							<0,001	<0,05									
Фагоцитарний індекс нетрофілів		<0,05																		<0,05
Імуноглобулін M																				
Імуноглобулін A																				
Імуноглобулін G	<0,01																			<0,05
Імуноглобулін Тзаг./Тспонт.																				

Таблиця 2.

Достовірність відмінностей (p) імунологічних показників хворих ГГО, що отримували ліпосомальний препарат, за періодами обстеження (1, 2, 3, 4)

Показники	Порівняльні показники за періодами обстеження											
	1-2		1-3		1-4		2-3		2-4		3-4	
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л
Лейкоцити		<0,05						<0,05		<0,05		
Лімфоцити		<0,05						<0,05		<0,05		
Тзаг.		=0,05								<0,05		
Тст.		<0,05		<0,05		<0,05						
Ттр.		<0,05		<0,05		<0,05				<0,05		
Ттч.		<0,05		<0,05		<0,05				=0,05		<0,05
Інд. Ттр/Ттч												
Тта спонтанні												
Та модульовані										<0,01		
Тимогеном												
Інд. Та мод. / Та спонт.												
Гліцирамом												
Інд. Та мод./Та спонт.												
Антибіотиками												
Інд. Та мод./Та спонт.												
Фагоцитарне число нетрофілів		<0,001		<0,05		<0,05				<0,001		<0,001
Фагоцитарний індекс нетрофілів				<0,05		<0,05						
Імуноглобулін М												
Імуноглобулін А		<0,05										
Імуноглобулін G		<0,01								<0,01		<0,01
Імуноглобулін Тзаг./Тспонт.												

*Достовірність відмінностей (р) імунологічних показників хворих ГГО з термінами лікування від 41 до 160 днів за періодами обстеження (2 контрольна група)*

Показники	"р" порівнювальних показників за періодами обстеження											
	1-2		1-3		1-4		2-3		2-4		3-4	
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л
Лейкоцити												
Лімфоцити			<0,05	<0,05								
Тзаг.			<0,05				<0,01			<0,05		
Тст.	<0,01		<0,01							<0,05		
Ттр.										<0,05		
Тгч.												
Інд. Ттр/Тгч												
Тга спонтанні												
Та модульовані												
Тимогеном												
Інд. Та мод./ Та спонт.												
Гліцирамом												
Інд. Та мод./Та спонт.												
Антибіотиками												
Інд. Та мод./Та спонт.												
Фагоцитарне число нетрофілів	<0,05								<0,05			
Фагоцитарний індекс нетрофілів												
Імуноглобулін М												
Імуноглобулін А												
Імуноглобулін G										<0,01		

Таблиця 4.

Достовірність відмінностей (*p*) імунологічних показників хворих ГГО з термінами лікування до 40 днів за періодами обстеження (1 контрольна група)

Показники	"p" порівнювальних показників за періодами обстеження											
	1-2		1-3		1-4		2-3		2-4		3-4	
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л
Лейкоцити		=0,01		<0,05		<0,01						
Лімфоцити	=0,01		<0,05		<0,05							
Тзаг.	<0,01		<0,01		<0,01							
Тст.												
Ттр.	<0,001		<0,001	<0,05	<0,001							
Тгч.	=0,01	<0,001	<0,05				<0,001	<0,001	=0,05		<0,05	<0,05
Інд. Ттр/Тгч												
Та спонтанні												
Та модульовані	<0,05				<0,05							
Тимотеном												
Інд. Та мод / Та спонт.												
Гліцирамом												
Інд. Та мод./Та спонт.												
Антибіотиками												
Інд. Та мод./Та спонт.												
Фагоцитарне число нетрофілів												
Фагоцитарний індекс нетрофілів	<0,05											
Імуноглобулін М												
Імуноглобулін А												
Імуноглобулін G										<0,05		

Таблиця 5.

*Регіональні вікові нормативи  
основних імунологічних показників*

Показники	0 років		1-3 років		4-6 років		7-15 років	
	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л	%	Г/л
Лейкоцити	x	10,0 (8,4-12,0)		9,0 (7,8-10,0)		8,0 (6,0-7,0)		6,5 (4,6-7,0)
Лімфоцити	53 (50-61)	4,2-7,3	45(40-50)	3,0-5,0	42 (35-45)	2,4-4,0	40 (36-43)	1,3-2,7
Нейтрофіли	25 (22-35)	1,85-4,2	33 (28-38)	2,18-3,8	40 (36-45)	2,52-3,96	47 (45-53)	2,70-3,70
Тзаг.	55 (50-60)	2,1-4,4	65 (60-70)	1,8-3,5	65 (60-70)	1,4-2,8	70 (65-75)	1,4-2,2
Т ст.	3-10	0,13-0,7	3-10	0,1-0,5	3-10	0,07-0,4	3-10	0,16-0,5
Т тр.	35 (25-45)	1,0-3,3	35 (25-45)	0,75-2,2	35 (30-40)	0,7-0,16	35 (30-40)	0,66-1,2
Т тч.	20 (17-27)	0,7-0,2	21 (17-25)	0,51-2,2	23 (20-28)	0,48-1,1	23 (20-28)	0,40-0,84
Інд. Т тр/Т тч	1,7 (4,5-2,0)		1,7 (4,5-2,0)		1,7 (4,5-2,0)		1,7 (4,5-2,0)	
Т а	30 (20-40)	0,8-2,9	30 (20-40)		0,6-0,2	33 (20-45)	0,5-1,8	33 (20-45)
Інд. Т заг/Т а	1,8 (1,2-2,8)		2,2 (1,3-3,0)		2,4 (1,3-3,5)		2,4 (1,3-3,5)	
РБТЛ спонт.			40-60		1,2-3,0	40-70	0,96-2,8	50-70
РБТЛс ФГА			50-90		1,5-4,5	60-90	1,4-3,6	60-90
Фагоцитарний показник нейтрофілів	60-80	1,11-3,36	50-60		1,1-2,28	50-60	1,26-3,38	50-65
Фагоцитарний індекс (од.) нейтрофілів	6-10		7-12		7-14		7-14	
В-лф			20 (17-30)		0,51-1,5	24 (20-28)	0,5-1,1	17 (12-22)
Комплімент СН-50 (од.)			40-80		40-80		40-80	
ЦІК (од.)			До 120		До 120		До 120	
Ig Y г/л	4,0-12,0		6,0-12,0		6,0-14,0		6,0-14,0	
Ig A г/л	0,3-1,5		0,5-1,5		0,7-2,0		1,0-2,0	
Ig M г/л	0,5-1,5		0,5-1,5		0,5-1,5		0,5-1,5	
Ig E г/л			До 800 МЕ		До 800 МЕ		До 800 МЕ	



Таблиця 6.

*Імунологічні показники здорових дітей, які проживають у зонах радіологічного контролю ( $M \pm m$ )*

Показники	2 група	
	%	$\times 10^9/\text{л}$
Лейкоцити		<b>3++</b> <b>7,4±0,24</b>
Лімфоцити	<b>3+</b> <b>40,0±0,46</b>	<b>3+++</b> <b>2,96±0,07</b>
Е-РОК	<b>53,18±2,96</b>	<b>1,57±0,08</b>
Етр-РОК	<b>32,18±2,77</b>	<b>0,95±0,09</b>
Етч-РОК	<b>3+++</b> <b>20,27±1,15</b>	<b>3++</b> <b>0,60±0,03</b>
Інд. Етр-РОК Етч-РОК	<b>1,59</b>	
РБТЛ з ФГА	<b>3+</b> <b>48,65±1,45</b>	<b>3+</b> <b>1,44±0,05</b>
Еа-РОК	<b>33,79±2,40</b>	<b>1,00±0,06</b>

Продовження таблиці 6.

*Фагоцитарна та гуморальна активність у здорових дітей, що проживають на контрольованих територіях ( $M \pm m$ )*

Показники	2 група
Фагоцитоз, %	<b>66,91±2,73</b>
Індекс фагоцитозу	<b>3++</b> <b>10,25±0,19</b>
Ig A г/л	<b>1,50±0,11</b>
Ig M г/л	<b>3++</b> <b>1,33±0,06</b>
Ig Y г/л	<b>11,10±0,21</b>

# ЗМІСТ

Скорочення, які застосовані в монографії .....	3
ВСТУП.....	4
Розділ 1. КОРОТКИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ (ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОГО ПОГЛЯДУ НА ГОСТРИЙ ГЕМАТОГЕННИЙ ОСТЕОМІСЛІТ У ДІТЕЙ) ....	7
1.1. Ліпосоми як основа створення медичних препаратів.....	18
1.2. Імунологічна відповідь у дітей, хворих на остеомієліт .....	20
Розділ 2. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ І МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	31
Розділ 3. КЛІНІКА ГГО У ДІТЕЙ ЖИТОМИРСЬКОЇ ОБЛАСТІ.....	45
3.1. Особливості клінічної картини ГГО .....	45
3.2. Імунологічні особливості клінічних форм ГГО .....	61
3.3. Особливості імунної відповіді у дітей з ГГО, які проживають на територіях радіологічного контролю .....	70
Розділ 4. КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З ГОСТРИМ ГЕМАТОГЕННИМ ОСТЕОМІСЛІТОМ.....	78
4.1. Хірургічні аспекти лікування ГГО у дітей .....	79
4.2. Вплив ліпосомальних препаратів на клінічний перебіг гострого гематогенного остеомієліту .....	81
4.3. Вплив ЛП на імунний статус дітей з ГГО.....	88
4.4. Результати комплексного лікування дітей з ГГО .....	99
Розділ 5. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	102
ЗАКЛЮЧЕННЯ.....	115
ЛІТЕРАТУРА.....	117
ДОДАТКИ .....	131



Наукове видання

КУКУРУЗА Юрій Петрович  
РУСАК Петро Степанович

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ  
ГОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО  
ОСТЕОМІЄЛІТУ  
У ДІТЕЙ

**ISBN 966-8123-26-3**

Видавець М. Косенко  
(свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців,  
виготівників  
і розповсюджувачів видавничої продукції ДК № 1020 від 22.08.2002 р.)  
а/с 48, м. Житомир-14, 10014, Україна

Віддруковано в ТОВ «М.А.К.»  
Вул. Кафедральна, 5-А, м. Житомир, 10014, Україна

Папір офсетний. Друк різнографічний. Формат 60x84 1/16. Обсяг 6,28 друк. арк.  
Наклад 500 прим.