

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шкляев Павел Олегович

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО
ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА У ДЕТЕЙ
(клинико-экспериментальная работа)**

14.01.19 – детская хирургия

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Н.С. Стрелков

Ижевск – 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОРФОЛОГИИ, МИНЕРАЛЬНОМ СОСТАВЕ КОСТНОЙ ТКАНИ И ДИАГНОСТИКЕ НА РАННИХ СРОКАХ ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1 Морфология и минеральный состав костной ткани при остеомиелите.	11
1.2 Диагностика острого гематогенного остеомиелита у детей.....	17
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1 Общая характеристика экспериментальных исследований	28
2.2 Дифференциально-диагностический алгоритм и компьютерная программа для дифференциальной диагностики ОГО у детей.....	30
2.3 Общая характеристика и методы исследования клинических наблюдений.....	31
2.4 Интраоперационная остеоперфорация-трепанобиопсия костной ткани в клинической практике	34
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	40
3.1 Морфология костной ткани в ранние сроки экспериментального остеомиелита	40
3.2 Минеральный состав костной ткани в ранние сроки экспериментального остеомиелита	45
3.3 Компьютерная программа для дифференциальной диагностики ОГО у детей	50
3.4 Морфология костной ткани при остром гематогенном остеомиелите у детей	60
3.5 Алгоритм диагностики острого гематогенного остеомиелита	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74

ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	86
Приложение №1	117

ВВЕДЕНИЕ

Острый гематогенный остеомиелит (ОГО) остается актуальной проблемой детской хирургии как одно из самых распространенных и тяжелых заболеваний детского возраста [1, 14, 66, 76, 83, 88, 101, 128, 136, 150, 173, 219, 220, 251, 263, 266]. В структуре гнойно-септических заболеваний острый гематогенный остеомиелит составляет от 2,0% до 15,0% [4, 37, 170, 213], а у новорожденных и детей первых месяцев жизни его доля значительно выше - 20,0 – 31,4% [25, 33, 105, 114, 151, 137, 178, 210].

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении ОГО на сегодняшний день сохраняется большое количество осложнений, а летальность составляет от 0,2% до 17,0% [118, 158, 196, 212, 230, 265]. По данным ряда авторов переход в хроническую форму констатируется у 1,7% – 60,0% больных [5, 43, 56, 78, 118, 123, 143, 148, 149, 197, 199, 216, 218, 238, 249]. Острый гематогенный остеомиелит у 3,2% - 53,7% детей приводит к ортопедическим осложнениям [54, 64, 89, 119, 121, 122, 137, 209, 224, 219, 225]. Остеомиелит опасен гнойно-воспалительными осложнениями. Самым тяжелым и опасным осложнением ОГО является септический шок, частота которого составляет от 1,5% до 35,0%, а летальность – от 39,0 до 66,7% [13, 127, 162, 182, 202]. Септическая пневмония развивается у 22,8-85,7% пациентов [23, 35, 74, 99, 116, 156, 181]. Гнойный перикардит регистрируется от 3,0% до 16,6% [11, 36, 146, 155, 203]. Кроме того при ОГО могут возникать такие осложнения как токсическая нефропатия, гепатит, миокардит, которые в последующем обуславливают полиорганную недостаточность [3, 7, 124, 241].

Отдаленными последствиями острого гематогенного остеомиелита у подростков являются не только нарушения анатомо-функционального состояния верхних и нижних конечностей и косметические дефекты, но и широкий спектр психологических проблем, которые затрудняют адаптацию,

снижают самооценку и уровень качества жизни, осложняют профессиональное самоопределение и межличностное взаимодействие, приводят к развитию психосоматических заболеваний, срывам в профессиональной деятельности, отклоняющимся (девиантным) формам поведения [63, 69, 104, 144].

Благодаря работам многих детских хирургов в настоящее время разработаны основные принципы диагностики, лечения и послеоперационного восстановления детей с ОГО [86, 96, 170]. Несмотря на это в вопросах диагностики остаются нерешенные задачи. Так, согласно федеральным клиническим рекомендациям дети с ОГО должны быть госпитализированы в хирургический стационар в первые трое суток от начала заболевания, что соответствует ранней диагностике [147]. Вместе с тем актуальным остается вопрос ранней диагностики ОГО у детей. Так по данным специальной литературы в специализированный хирургический стационар на ранних сроках госпитализируются от 21,4% до 86,2% детей больных ОГО [37, 94, 118, 135].

Причины поздней диагностики ОГО разнообразны. Значительную часть в структуре причин поздней госпитализации занимают диагностические ошибки на догоспитальном этапе, что приводит к поздней госпитализации детей в профильный хирургический стационар, запоздалому комплексному лечению, следовательно, и к различным осложнениям ОГО [97, 134, 138, 225]. Диагностические ошибки при первичном осмотре больного наблюдаются в 25,1% – 58,3% случаев [4, 22, 132, 157, 199]. По данным А.А. Цыбина число диагностических и лечебно-тактических ошибок при ОГО в ранние стадии заболевания превышает 50% [9].

В свою очередь основной причиной диагностических ошибок является и несовершенство организации медицинской помощи детям с хирургическими заболеваниями и недостаточные знания медицинских работников о клинической картине ОГО на ранних стадиях. Больных с ОГО наиболее часто впервые осматривают медицинские работники первичного

звена – сотрудники фельдшерско-акушерских пунктов и скорой медицинской помощи, дежурные врачи нехирургических специальностей районных больниц, врачи педиатры, хирурги общего профиля. Зачастую у медицинских работников отсутствует так называемая «остеомиелитическая настороженность» [25, 159]. Вместе с тем главной задачей медицинских работников на этом этапе является установление предварительного диагноза и срочное направление детей в профильный хирургический стационар. Сложность диагностики ОГО заключается и в том, что на начальных стадиях заболевания отсутствуют характерные патогномоничные симптомы, что приводит к большому количеству диагностических ошибок, запоздалой госпитализацией в профильный хирургический стационар и своевременному хирургическому лечению [96, 186, 187, 191, 225].

Вместе с тем ранняя диагностика и своевременно начатое лечение острого гематогенного остеомиелита в значительной мере определяют исход патологического процесса [87, 183, 190, 242, 252]. Так ранняя санация первичного очага (до 3 суток) позволяет предотвратить септикопиемическую форму заболевания, хронизацию процесса, приводит к уменьшению длительности госпитализации, а последующее комплексное лечение приводит к выздоровлению более чем у 95% пациентов [86, 93, 120, 205].

Таким образом, актуальность проводимой работы определяется необходимостью разработки и широкого внедрения в практику лечебных учреждений научно обоснованных способов ранней диагностики, направленных на улучшение результатов лечения больных с острым гематогенным остеомиелитом.

Цель исследования: улучшить раннюю диагностику и результаты лечения острого гематогенного остеомиелита путем разработки и внедрения в практику новых методов диагностики.

Задачи исследования:

1. Изучить морфологические особенности и минеральный состав костной ткани при экспериментальном остеомиелите для обоснования лечебной тактики.
2. Разработать и внедрить компьютерную программу с целью улучшения ранней диагностики острого гематогенного остеомиелита у детей.
3. Усовершенствовать устройство для остеоперфорации и внедрить метод остеоперфорации-трепанобиопсии костной ткани с целью гистологического подтверждения диагноза острого гематогенного остеомиелита на ранних стадиях заболевания.
4. Исследовать изменения в микроциркуляторном русле, компактном веществе кости на ранних стадиях острого гематогенного остеомиелита у детей.

Научная новизна

1. Для обоснования и совершенствования диагностической и лечебной тактики изучены морфологические особенности и впервые исследовано содержания кальция, фосфора, калия, серы, магния, кремния в костной ткани при экспериментальном остеомиелите методом электронно-зондового микроанализа.
2. Разработана компьютерная программа «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей» с целью улучшения диагностики на догоспитальном этапе. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, выданное Федеральной службой по интеллектуальной собственности №2015661449 «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей» от 28.10.2015).
3. Разработано «Устройство для остеоперфорации» для проведения интраоперационной остеоперфорации-трепанобиопсии. Патент Российской федерации на полезную модель «Устройство для остеоперфорации» №176629 от 24.01.2018.

4. Впервые получены данные о гистологической картине микроциркуляторного русла и компактного вещества костной ткани на ранних стадиях острого гематогенного остеомиелита у детей методом электронной микроскопии.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается во внедрении в клиническую практику дополненного новыми методами алгоритма диагностики острого гематогенного остеомиелита.

Разработана и внедрена в алгоритм диагностики острого гематогенного остеомиелита компьютерная программа «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей».

Предложено оригинальное устройство для остеоперфорации-трепанобиопсии костной ткани, позволяющее выполнить полнослойную малотравматичную биопсию костной ткани с целью гистологического исследования и верификации диагноза.

Положения, выносимые на защиту

1. В течение первых трех суток экспериментального остеомиелита наблюдается прогрессирующее воспаление в костномозговом канале, после 3 суток - деструкция остеонов, остеолизис костной ткани.

На ранних стадиях экспериментального остеомиелита происходит изменение концентрации основных микроэлементов костной ткани. В течение первых 72 часов эксперимента наблюдаются изменения микроэлементного состава костной ткани, отражающие реминерализацию. После 72 часов от начала опыта развиваются процессы, характерные для деминерализации костной ткани.

2. Разработанная компьютерная программа «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей» позволяет повысить эффективность диагностики острого гематогенного остеомиелита у детей на догоспитальном этапе.

3. На ранних стадиях острого гематогенного остеомиелита у детей изменения в микроциркуляторном русле, компактном веществе кости характеризуются сосудисто-экссудативной и пролиферативной реакцией в очаге воспаления

Публикации: по материалам диссертации опубликованы 24 печатные работы, в том числе 5 в журналах, рецензируемых ВАК и 5 в иностранных журналах. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, выданное Федеральной службой по интеллектуальной собственности №2015661449 «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей» от 28.10.2015, удостоверение на рационализаторское предложение «Фреза для остеоперфорации-трепанобиопсии», патент РФ на полезную модель «Устройство для остеоперфорации» №176629 от 24.01.2018.

Внедрение в практику: результаты диссертационной работы «Оптимизация ранней диагностики острого гематогенного остеомиелита у детей» внедрены в практическую деятельность БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», детского травматолого-ортопедического амбулаторно-поликлинического отделения БУЗ УР «ДГКП №2 МЗ УР» г. Ижевска, детского отделения БУЗ УР «РПАБ МЗ УР», БУЗ УР «Кезская РБ МЗ УР», учебный процесс ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Основные положения исследования включены в учебные курсы для студентов, интернов, клинических ординаторов лечебного, педиатрического факультетов и курсантов факультета последипломной подготовки ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ.

Результаты диссертационной работы обсуждены на конференции "50 лет детской патологической анатомии Удмуртии" (Ижевск, 2013), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы

детской хирургии, травматологии и ортопедии», посвященной 90-летию со дня рождения доцента, заведующего кафедрой детской хирургии А.И. Птицына (1924-1995 гг.) (Воронеж, 2014), XV межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной 70-летию победы в Великой Отечественной войне «Современные аспекты медицины и биологии» (Ижевск, 2015), VI межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Современные аспекты медицины и биологии», посвященной 75-летию СНО ИГМА (Ижевск, 2017), XXV Международной научной конференции «Актуальные научные исследования в современном мире» (Переяслав-Хмельницкий, 2017).

Структура и объем работы: диссертация состоит из введения, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Изложена на 117 листах машинописи, иллюстрирована 43 рисунками, 3 таблицами, содержит 1 приложение. Указатель литературы включает 205 отечественных и 66 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОРФОЛОГИИ, МИНЕРАЛЬНОМ СОСТАВЕ КОСТНОЙ ТКАНИ И ДИАГНОСТИКЕ НА РАННИХ СРОКАХ ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Морфология и минеральный состав костной ткани при остеомиелите

Изучая костную ткань, следует различать понятия «кость как орган» и «костная ткань» [55, 112, 131, 152, 170]. Кость как орган является опорой мягких тканей и служит рычагом, который перемещается с помощью сокращения мышц. Она имеет сложное структурное строение, содержащее наряду со специфической костной тканью, надкостницу, костный мозг, кровеносные и лимфатические сосуды, нервы, хрящевую ткань [46].

Костная ткань - это специфический вид соединительной ткани, главная составная часть кости. Как и другие виды соединительной ткани она состоит из трех основных элементов: клеток, межклеточного вещества и волокнистых структур. Отличительной чертой костной ткани является большая твердость, механическая прочность, наличие большого количества межклеточного вещества при сравнительно небольшом числе костных клеток. Последние представлены остеобластами, остеокластами и остеоцитами [19, 46].

Костная ткань состоит из клеток и минерализованного (обызвествлённого, или кальцифицированного) матрикса. Масса клеток костной ткани по сравнению с экстрацеллюлярным матриксом очень мала [131]. Костный матрикс состоит из неорганической (50%), органической (25%) частей и воды (25%) [161]. Неорганическая часть в значительном количестве содержит два химических элемента - кальций (25%) и фосфор (50%), образующие кристаллы гидроксиапатита, а также входящие в состав других неорганических веществ [10]. В состав неорганической части кости также входят бикарбонаты, цитраты, фториды, соли Mg^{2+} , K^{+} , Na^{+} .

Органическая часть – коллагены (коллаген типа I – 90-95% и коллаген типа V) и неколлагеновые белки (остеонектин, остеокальцин, протеогликаны, сиалопротеины, морфогенетические белки, протеолипиды, фосфопротеины), а также гликозаминогликаны (хондроитинсульфат, кератансульфат). Остеобласты синтезируют органические вещества кости. Остеоид – неминерализованный органический костный матрикс вокруг остеобластов, синтезирующих и секретирующих его компоненты. В дальнейшем остеоид минерализируется, чему предшествует появление в остеоиде выделяемых остеобластами матриксных пузырьков [46].

Остеоциты – зрелые неделящиеся клетки, расположенные в костных полостях, или лакунах. Остеоциты поддерживают структурную целостность минерализованного матрикса, участвуют в регуляции обмена Ca^{2+} в организме. Эта функция остеоцитов находится под контролем со стороны Ca^{2+} плазмы крови и различных гормонов [19].

В состав неорганической части кости также входят бикарбонаты, цитраты, фториды, соли Mg^{2+} , K^+ , Na^+ . Органическая часть – коллагены (коллаген типа I – 90% – 95% и коллаген типа V) и неколлагеновые белки (остеонектин, остеокальцин, протеогликаны, сиалопротеины, морфогенетические белки, протеолипиды, фосфопротеины), а также гликозаминогликаны (хондроитинсульфат, кератансульфат). Коллаген I типа образует прочные фибриллы и волокна, обеспечивающие кости прочность и эластичность. Коллагены V и VII типов также способствуют стабильности коллагенового каркаса. Органические вещества костного мозга синтезируют остеобласты. Остеонектин поддерживает в присутствии коллагена осаждения Ca^{2+} и PO_4^{3-} . Остеокальцин участвует в процессе кальцификации, служит маркером для оценки активности костной ткани. Морфогенетические белки (BMP) – регуляторные, они индуцируют энхондральный остеогенез [10, 131].

По данным Ф.Х. Камилова в зрелой кортикальной кости органическое вещество составляет 23% – 26%, на долю минерального компонента приходится 68% – 73%, воды 7% – 10%. При этом коллагеновые белки

составляют 20-23%, неколлагеновые белки (протеогликаны, гликопротеины) -1,2% – 1,5%, липиды 0,7% – 0,8% [131]. Минеральная фаза костной ткани представлена в основном в виде фосфорно-кальциевых солей. 95-99% ее составляет кристаллический гидроксиапатит и 1-5% аморфный фосфат кальция. Ионы кальция в гидроксиапатите легко замещаются ионами иных щелочно-земельных элементов – барием, стронцием, радием, труднее – ионами других.

При остеомиелите происходит разносторонняя и глубокая перестройка костной ткани, а также возникают нарушения ее функции [18, 32, 38, 39, 92, 177]. Для изучения патоморфологических процессов в костной ткани были предложены различные модели экспериментального остеомиелита [71, 75, 84, 100, 139, 171, 206, 207, 226, 231, 250].

Е.Ю. Авдеева разработала модель травматического остеомиелита. Способ включал предварительную сенсibilизацию крыс путем трехкратного внутрибрюшинного введения ослабленной нагреванием при 60°C в течение 30 минут культуры слабовирулентного золотистого стафилококка. Причем через каждые 3 дня сенсibilизацию проводили с постепенным увеличением дозы от 1 до 3 млн бактериальных тел. Далее, через три дня после окончания сенсibilизации, в стерильных условиях под наркозом производили разрез мягких тканей. Через дистальный метафиз бедренной кости толстой иглой формировали отверстие в костно-мозговом канале, в которое вводили активный стафилококк в дозе 6 млн бактериальных тел в 0,1 г 30% раствора желатина. После этого мягкие ткани ушивали кетгутом, рану обрабатывали. Способ обеспечивает получение физиологически точной модели различных стадий послеоперационного травматического остеомиелита при снижении летальности испытуемых животных. На наш взгляд недостатком этого метода является невозможность изучения патоморфологических изменений костной ткани в первые часы и сутки моделирования остеомиелита [100].

Известен способ моделирования развития остеомиелита на крысах, предложенный С.А. Матузовым. Он заключается в следующем. В костно-

мозговой канал большеберцовой кости вводят полую трубку с глухим концом. Производят поперечный дефект кости. Одновременно выполняют сквозное отверстие в стенке трубки. Инфицирующий материал вводят дробно через свободный конец трубки, находящийся вне раны. Введение инфицирующего материала осуществляют в место дефекта кости. Однако у данной модели имеется ряд недостатков: 1) Модель не предполагает предварительной сенсibilизации организма, в связи с этим возможен большой процент не заболевших животных, что требует повторного инфицирования; 2) игла постоянно находится в костно-мозговом канале, дополнительно травмирует животных и доставляет неудобство в их жизнедеятельности, что не согласуется с приказом Минздравсоцразвития РФ №708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики»; 3) диаметр большеберцовой кости крысы довольно мал, что затрудняет введение инъекционной иглы в костно-мозговой канал; 4) введение стафилококка осуществляется без использования вязких веществ, поэтому в ряде случаев наблюдается тяжелое течение заболевания с генерализацией инфекции и гибель животных [169].

К.С. Ормантаев в экспериментальных исследованиях на 5 сутки ОГО выявил воспалительную клеточную инфильтрацию костного мозга, на 10-15 гнойную инфильтрацию и некроз костного мозга [120].

А. Gaudin разработал новую модель остеомиелита на кроликах и описал морфологическую картину на 3 и 7 день. При этой модели высокий уровень бактерий сохраняется в костном мозге и костной ткани бедренной кости не менее 14 дней. Золотистый стафилококк вводили перкутанно трансартикулярно через коленный сустав в бедренную кость методом трепанации с использованием иглы для биопсии костного мозга. После удаления иглы разрез кожи был закрыт. Затем суспензию 1 мл, содержащую золотистый стафилококк вводили в полость колена. Животные были подвергнуты эвтаназии с использованием болюса в количестве 100 мг тиопентала через 1, 2, 3, 9 и 14 дней после инокуляции для измерения

бактериальной нагрузки в костной ткани. После этого проводили исследование костной ткани [206].

S.A. Horst предложил модель остеомиелита на мышах и описал морфологическую картину в острую и хроническую фазу. Гистологическое исследование инфицированных костей показало гнойное воспаление с очагами интенсивного бактериального размножения и некроза во время острого инфицирования и остеокластической резорбции [207].

В приведенных данных описана морфологическая картина ОГО на поздних стадиях заболевания (более 3 суток) методом световой микроскопии. Впервые метод электронной микроскопии для исследования морфологической картины ранних стадий остеомиелита при экспериментальных исследованиях использовал Н.С. Стрелков [170, 175, 255]. В ранние сроки заболевания (до 3 дней) морфологическая картина характеризуется сосудистыми расстройствами с развитием отека костномозговой ткани. По мере прогрессирования заболевания в костномозговой полости формируется серозный и серозно-фибринозный экссудат, который затем превращается в гнойный с последующим некрозом костного мозга и формированием интрамедуллярной флегмоны [25, 26, 71, 170].

Кроме описания морфологической картины экспериментального остеомиелита, изучена патоморфология костной ткани детей больных ОГО. Первые фундаментальные исследования патоморфологии и патогенеза острого гематогенного остеомиелита у детей в нашей стране были выполнены С.М. Дерижановым и И.С. Венгеровским [27, 46]. Венгеровский И.С. подробно описал патологическую анатомию острой, подострой и хронической стадии остеомиелита методом световой микроскопии [27].

А.А. Дикова изучила патоморфологию костной ткани детей погибших от ОГО в разные сроки заболевания. По ее данным спустя 5-8 дней от начала заболевания происходит развитие гнойно-некротических процессов в костном мозгу и костной ткани на фоне повышенной проницаемости и

выраженных анатомических изменений со стороны сосудов в виде набухания, гомогенизации и фибриноидного некроза их стенок с последующим тромбозом [50].

И.В. Нерсисянц описала морфологические изменения в поздние стадии острого гематогенного остеомиелита (более 3 суток от начала заболевания) методом световой микроскопии. По ее данным на 3-10 сутки наблюдали сосудистые расстройства и от степени этих расстройств зависела тяжесть течения ОГО. На 3-4 сутки от начала заболевания выявлена выраженная клеточная инфильтрация, а в более поздние сроки – клеточная инфильтрация и некроз содержимого всего костно-мозгового канала [111].

Однако в доступной литературе мы не встретили описание морфологической картины костной ткани детей больных ОГО методом электронной микроскопии.

Таким образом, до настоящего времени является актуальным изучение морфологической картины ОГО у детей с использованием современных методов исследования в ранние сроки заболевания.

При остеомиелите происходят не только морфологические изменения костной ткани, но изменения минерального состава. В литературе описаны изменения минерального состава костной ткани как при экспериментальных исследованиях на лабораторных животных, так и у людей страдающих остеопорозом. Ю.М. Ирьянов применил метод рентгеновского электронно-зондового микроанализа в исследовании минерального состава костной ткани экспериментальных животных [60]. Автором был исследован минеральный состав костной ткани при различных патологических процессах, а также при воздействии на костную ткань экзогенных патогенных факторов [57, 58, 59, 61]. Также в литературе описаны изменения минерального состава при влиянии кальций-фосфатного покрытия спиц на процессы минерализации и активность остеогенеза при чрескостном дистракционном остеосинтезе [28, 53]. Вышеперечисленные работы не содержат информацию о применении метода рентгеновского электронно-

зондового микроанализа в исследовании минерального состава костной ткани при экспериментальном остеомиелите.

В литературе описано большое количество экзогенных и эндогенных факторов, вызывающих остеопороз и, в конечном итоге, деминерализацию кости [15, 41, 67, 131, 163]. К сожалению в данных источниках отсутствует информация об изменении минерального состава костной ткани при остеомиелите. Более того в доступной нам литературе и интернет-ресурсах научных сетей мы не нашли информацию о минеральном составе костной ткани в ранние сроки экспериментального остеомиелита.

Между тем, изучение минерального состава костной ткани, на наш взгляд, расширит представление о процессах, происходящих в костной ткани при остром гематогенном остеомиелите, и обогатит клиническую медицину новыми биохимическими тестами, которые позволят улучшить диагностику болезни и в динамике оценить эффективность проводимого лечения.

1.2 Диагностика острого гематогенного остеомиелита у детей

Острый гематогенный остеомиелит может возникнуть у ребенка в любом возрасте, следовательно каждый медицинский работник вне зависимости от специализации и квалификации может столкнуться с этим заболеванием.

Диагностику ОГО можно разделить на два этапа. Первый – догоспитальный, когда ребенка осматривает медицинский работник первичного контакта – педиатр поликлиники, детский хирург поликлиники, врач или фельдшер скорой медицинской помощи (СМП), фельдшер фельдшерско-акушерского пункта. Главная задача этих специалистов – предположить диагноз «Острый гематогенный остеомиелит» и срочно направить ребенка в хирургический стационар [25, 47, 70, 94, 170]. Для правильной и своевременной диагностики ОГО медицинский работник должен хорошо знать клиническую картину заболевания и грамотно

проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями. Вместе с тем по данным С.Н. Гисака ранняя диагностика и госпитализация в профильный хирургический стационар отмечена у 72%, а поздняя у 28% соответственно [115].

Причины поздней госпитализации детей в профильный хирургический стационар можно условно разделить на субъективные и объективные. Субъективные причины обусловлены диагностическими ошибками медицинских работников на догоспитальном этапе. По данным С.Ф. Грибковой причиной позднего поступления послужили в 45,5% случаев ошибки диагностики на уровне поликлиники; в 21,8% – ошибки диагностики, допущенные врачами непрофильных стационаров; в 15,5% случаев - позднее обращение за врачебной помощью. Это свидетельствует о детерминирующем значении субъективных причин – недостаточный уровень профессионализма педиатров и хирургов поликлиники, дефекты сбора анамнеза и выполнения хирургического осмотра пациента. Провоцирующий фактор был отмечен врачами на догоспитальном этапе только в 43,3% случаев. Все дефекты диагностики ОГО на догоспитальном этапе были разделены на следующие группы: 1) непроведение, недостаточное проведение диагностических мероприятий или неадекватная трактовка полученных данных; 2) направление больных с подозрением на гематогенный остеомиелит в непрофильный стационар; 3) позднее направление больного на стационарное лечение амбулаторно-поликлиническими учреждениями [37].

Диагностику ОГО осуществляют по классическому алгоритму диагностики, согласно которому сначала проводят сбор анамнеза, объективное исследование больного, затем лабораторные и инструментальные методы диагностики [24, 42].

На догоспитальном этапе большое значение имеет подробно собранный анамнез, тщательное объективное исследование, правильная интерпретация полученных данных и скорейшее направление ребенка в

профильный детский хирургический стационар. Применение дополнительных лабораторно-инструментальных методов исследования возможно только в поликлинических условиях и то весьма ограничено, ввиду частого отсутствия аппаратуры для специальных методов исследования и сложностей организационного характера. А именно, не всегда имеется возможность выполнить в экстренном порядке ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию, а тем более компьютерную и магнитно-резонансную томографию, так как данные методы исследования зачастую выполняются по предварительной записи и в плановом порядке. Из инструментальных методов исследования в условиях поликлиники возможно выполнить обзорную рентгенографию и УЗИ. Информативность этих методов на ранних сроках догоспитального этапа весьма невысокая. Известно, что первые рентгенологические симптомы ОГО появляются на 10-14 сутки от начала заболевания [153, 257], следовательно данный метод неинформативен в ранние сроки заболевания и необходим только с целью дифференциальной диагностики от других заболеваний, сопровождающихся костно-суставным синдромом. При УЗИ первые косвенные симптомы ОГО появляются на 1-2 сутки от начала заболевания [17, 91]. Необходимо учитывать и то, что рентгенологи и врачи ультразвуковой диагностики поликлиник, как правило, не имеют опыта в диагностике гнойно-воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей.

Таким образом, ограниченная доступность и низкая информативность инструментальных методов исследования на догоспитальном этапе, свидетельствует о высокой ценности и информативности анамнеза и данных целенаправленного объективного исследования в диагностике ОГО у детей на догоспитальном этапе.

Трудность диагностики ОГО у детей заключается так же в том, что клиническая картина не всегда проявляется в полном объеме. К тому же клинические симптомы заболевания неспецифичны и характерны для многих гнойно-воспалительных заболеваний. Объективные локальные признаки

воспаления как правило появляются гораздо позже, чем болевой синдром, так как воспалительный процесс начинается с костного мозга и до вовлечения мягких тканей проходит несколько суток [44, 108, 170, 185]. Следует отметить, что анатомо-физиологические особенности опорно-двигательного аппарата у детей до 3 лет приводят к тому, что остеомиелит у детей раннего возраста протекает по другому и имеет название «Эпифизарный» или «Метаэпифизарный остеомиелит», в иностранной литературе «Септический артрит» [113, 184, 209, 232, 236, 271].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что острый гематогенный остеомиелит у детей, несмотря на кажущуюся простоту этиологии, патогенеза и клинических проявлений [188, 189], очень сложен для диагностики и дифференциальной диагностики на догоспитальном этапе.

При сборе анамнеза выявляют такие признаки ОГО как острое и бурное начало, нарастающая ноющая или пульсирующая боль в пораженной конечности, гипертермия, нарушение функции конечности и быстро увеличивающаяся интоксикация [82, 90, 141, 151, 154, 217, 232, 257]. Согласно общепринятой классификации ОГО выделяют интрамедуллярную и экстрамедуллярную стадию (фазу) остеомиелита [120, 170, 175, 180]. Основным и ранним симптомом ОГО является боль, которая связана с раздражением рецепторов кости при внутрикостной гипертензии (интрамедуллярная стадия) [40, 120, 170, 180]. Затем боль несколько ослабевает, что связано с тем, что происходит прорыв гноем надкостницы и его выход в мягкие ткани (экстрамедуллярная стадия) [120, 170, 180]. При ОГО происходит нарушение движений в прилегающих к пораженной кости суставах. Изменения в мягких тканях в интрамедуллярной фазе отсутствуют. При переходе в экстрамедуллярную стадию появляется отек мягких тканей, увеличение окружности пораженного сегмента, по сравнению со здоровым, гиперемия кожи и флюктуация, локальная гипертермия, увеличение регионарных лимфатических узлов [2, 12, 16, 21, 23, 102].

Клиническая картина заболевания зависит от формы клинического течения. Т.П. Краснобаевым (1939) предложены три клинические формы ОГО: 1). локальная или местноочаговая; 2). септикопиемическая, или тяжелая; 3). токсическая, или молниеносная, адинамическая. По данным литературы локальная форма ОГО встречается у 48%-94% больных, септикопиемическая – у 14,9%-68,9%, токсическая – у 0,9%-17% [8, 13, 117, 198, 204].

При локальной форме ОГО клиническая картина характеризуется преобладанием местного воспалительного процесса. Воспалительный процесс характеризуется пятью классическими признаками воспаления: гиперемия (rubor, «краснота»), отек (tumor, опухоль), гипертермия (calor, «жар»), боль (dolor), нарушение функции (functio laesa).

По данным Н.С. Стрелкова такие симптомы как боль, гипертермия, болезненность при перкуссии и пальпации выявлены у 100% больных ОГО [170, 175]. Другие симптомы были выражены реже: ригидность мышц – 94,2%, ограничение активных и пассивных движений – 87,7%, вынужденное положение конечности – 79,2%, ухудшение общего состояния – 72,6% [175].

Клиническая картина ОГО описанная А.А. Brischetto была следующей: лихорадка была зафиксирована в 67%, боль выявлена в 95%, локализованный отек - в 72%, невозможность наступать на конечность - 54%, нарушение функции сустава - 32% [218].

Септико-пиемическая форма характеризуется появлением вторичных гнойно-воспалительных очагов в других органах и тканях. Так после возникновения первичного воспалительного очага в одной из костей скелета, происходит распространение инфекции. Из первично пораженной кости на 5-21 день от начала заболевания на фоне прогрессирующей интоксикации происходит метастазирование гнойной инфекции в другие кости и внутренние органы, ведущее к полиорганной недостаточности [156]. Чаще всего вторичный очаг возникает в легких и проявляется септической пневмонией. По данным некоторых авторов септическая пневмония

возникает у 22,8%-85,7% пациентов, тогда как другие полагают, что это осложнение возникает у всех больных септикопиемической формой ОГО [9, 19, 35, 74, 81, 99, 116, 156, 181]. Предрасполагающими факторами для метастазирования гнойной инфекции в легкие авторы считают позднюю диагностику заболевания, неадекватную санацию первичного очага, высокую вирулентность патогенных микроорганизмов, снижение иммунологической резистентности организма. При поздней диагностике септической пневмонии возникают легочно-плевральные осложнения [23, 156, 160, 179, 203].

Также одним из тяжелейших осложнений является гнойный перикардит, который развивается от 3% до 16,6% больных ОГО [11, 23, 36, 145, 155, 202]. При ОГО может происходить одновременное или последовательное метастазирование гнойной инфекции в другие кости, то есть возникает множественный ОГО [23, 31, 36, 68, 80]. Кроме того при ОГО могут возникать такие осложнения как токсическая нефропатия, гепатит, миокардит, которые в последующем обуславливают полиорганную недостаточность [3, 7, 124, 241].

Грозным осложнением ОГО является септический шок. Его частота составляет от 1,5% до 35%, а летальность – от 39,0% до 66,7% [13, 155, 202, 162, 182].

Остаются открытыми проблемы комплексной диагностики и лечения детей с ОГО. В связи с появлением новых технических устройств требует уточнения доказательная база по эффективности применения новых методик и их место в диагностике ОГО у детей [49, 157, 221].

Общепринято, что лабораторная диагностика включает следующие методы исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови на наличие маркеров воспаления, экспресс-бактериоскопическое, бактериологическое и цитологическое исследование гнойно-воспалительного экссудата из костно-мозгового канала [29, 48, 106, 232].

Из лабораторных методов диагностики самым доступным и распространенным является общий анализ крови. При ОГО в общем анализе

крови будут неспецифические признаки воспаления: лейкоцитоз, сдвиг в лейкоцитарной формуле влево, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Данный метод не является специфичным для ОГО и указывает на наличие воспалительного процесса в организме, без уточнения его локализации.

Кроме того определяют С-реактивный белок (СРБ) и другие белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок, альфа-1-ингибитор протеиназ, альфа-1-кислый гликопротеин) [110, 269]. По мнению А.С. Martin, чем выше показатель С-реактивного белка при поступлении в стационар, тем тяжелее течение остеомиелита [258]. По данным А.Е. Машкова белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок, альфа-1-ингибитор протеиназ, альфа-1-кислый гликопротеин) являются высокочувствительным показателем, позволяющем объективно судить о степени выраженности воспалительной реакции на начальных стадиях заболевания [73].

Многие авторы в качестве критериев оценки тяжести эндогенной интоксикации используют определение молекул средней массы [8, 52, 146, 193, 195].

По мнению А.Н. Котлярова определение в плазме крови прокальцитонина является высокоинформативным методом в прогнозе риска развития сепсиса при ОГО у детей [140].

В настоящее время некоторые авторы для выявления возбудителя проводят бактериологическое исследование крови до назначения антибактериальной терапии [65, 77, 200, 208, 218].

Лабораторные методы диагностики такие как общий анализ крови, определение белков острой фазы воспаления, прокальцитонина, молекул средней массы позволяют лишь установить наличие воспалительного процесса в организме, но не дают ответ о месте его локализации [232].

В иностранной литературе имеются данные о том, что для диагностики септического артрита и острого гематогенного остеомиелита используют критерии Кохера [239]. Эти критерии включают: 1) нарушение функции

сустава, хромоту; 2) температуру тела выше $38,5^{\circ}\text{C}$; 3) скорость оседания эритроцитов более 40 мм/ч; 4) лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9/\text{л}$ [240]. Сочетание 3 или 4 критериев указывает, что вероятность остеомиелита составляет 49,7%. Авторы считают это недостаточным и для подтверждения диагноза предлагают использовать магнитно-резонансную томографию (МРТ) [239].

При диагностике эпифизарного остеомиелита сочетание трех критериев – лихорадка более $38,5^{\circ}\text{C}$, лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9/\text{л}$ и повышение СРБ более 20 мг/л указывает на вероятность развития эпифизарного остеомиелита 87% случаев [260]. Также Е. Rutz рекомендует проводить пункцию сустава и дальнейшее бактериоскопическое и бактериологическое исследование полученного содержимого [260].

В настоящее время предложено большое количество инструментальных методов исследования. К ним относятся: рентгенография, ультразвуковое исследование, термография, реовазография, спиральная компьютерная томография (СКТ), магнитно-резонансная томография, остеосцинтиграфия, остеотонометрия, а также морфологические методы исследования [98, 174, 232, 262, 270]. Инструментальные методы диагностики имеют различную информативность и не всегда применяются у больных с ОГО, что связано в основном с недостаточной технической обеспеченностью лечебных учреждений или невысокой информативностью некоторых инструментальных методов.

Также на амбулаторно-поликлиническом этапе можно выполнить рентгенологическое исследование, но информативность его невысока, так как изменения на рентгенограммах появляются у новорожденных и детей младшей возрастной группы на 5-7 сутки [20], а в более старшем возрасте на 10-14 день от начала заболевания [20, 153, 265]. Рентгенологические изменения характеризуются разрежением костной ткани в эпиметафизарных зонах у новорожденных детей, а у детей младшей и старшей возрастных групп – в метадифизарных зонах и в области диафиза с появлением периостальной реакции.

Рентгенографию проводят только для дифференциальной диагностики от других заболеваний [170, 232, 248, 265]. Чувствительность и специфичность обычной рентгенографии менее 5% в дебюте заболевания, около 33% в первую неделю и до 90% через 3-4 недели [205].

Ультразвуковая сонография имеет высокую диагностическую эффективность при диагностике ОГО и обладает высокой информативностью, а именно чувствительность метода составляет 81,8% - 92,7%, специфичность 84,8% - 88,2%, эффективность – 85% [30, 72, 91, 168]. Эхографические признаки ОГО выявляются уже на 1-2 сутки заболевания [17, 91] и характеризуются утолщением надкостницы и кортикальной пластинки в 2-2,5 раза по сравнению с симметричным участком кости другой стороны [165]. И.П. Беляева при эхографическом исследовании в первые сутки от начала заболевания отмечает не структурность и утолщение мягких тканей, прилежащих к пораженной кости; к концу вторых на третьи сутки – утолщение надкостницы и наличие поднадкостничного абсцесса [17].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) самый информативный метод в ранней диагностике, то есть интрамедуллярную стадию ОГО [213, 232, 246, 259, 261, 265]. Этот метод превосходит КТ и УЗИ, которые также применяют в диагностике ОГО. В интрамедуллярную стадию чувствительность и специфичность МРТ выше чем у рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), радионуклидных методах исследования и составляет 92%-100% и 89%-100% соответственно. Магнитно-резонансная томография высокоинформативна для диагностики гнойного артрита при ОГО у детей [45]. МРТ эффективна у больных с артритом тазобедренного сустава и остеомиелитом костей, образующих тазобедренный сустав [245].

Однако МРТ уступает в оценке кортикальной кости. Специфичность составляет 80%. Радионуклидные методы у детей применяются редко. Чувствительность УЗИ составляет 63%, точность 58% [205].

J. Hatzebuehler считает, что самые информативные методы для диагностики остеомиелита это МРТ и остеосцинтиграфия, а обзорная

рентгенография необходима для дифференциальной диагностики и выявления хронизации процесса [233].

Метод спиральной компьютерной томографии позволяет дать полную интерпретацию склеротических и деструктивных процессов в кости, определить патологический перелом, исключить наличие ложного сустава [62, 232].

Радиоизотопное исследование проводят редко, так как это сложно с организационно-экономической точки зрения, но несмотря на это некоторые авторы считают его применение целесообразным и в настоящее время [6, 132, 232, 248, 270]. При множественном остеомилите Steer С. предлагает использовать остеосцинтиграфию [264]. По его данным чувствительность этого метода составляет более 90%. По данным А. Karwowska остеосцинтиграфия с технецием является самым информативным методом и его чувствительность составляет 94% [237]. При множественном остеомиелите Y.J. Lee рекомендует проводить остеосцинтиграфию [265].

И.А. Абушкин для диагностики ОГО предлагает использовать чрезкожную оксигенометрию [194].

В то же время в некоторых западных странах диагностика ОГО заключается в проведении неинвазивных процедур (УЗИ, МРТ), а лечение только массивной и продолжительной антибактериальной терапии [208].

Бактериологический метод позволяет выявить возбудителя заболевания, чувствительность к антибактериальным препаратам, что имеет большое значение при лечении ОГО [167, 214, 218, 222, 227, 235]. По данным литературы самым частым возбудителями ОГО являются грамм-положительные кокки, в частности – золотистый стафилококк [51, 95, 133, 229, 232, 243, 247, 257, 265, 269]. Недостатком этого метода является то, что забор биологического материала из гнойно-воспалительного очага происходит интраоперационно и не имеет значения для ранней диагностики.

Следует сказать, что для диагностики ОГО предложено большое количество методов диагностики. А именно остеомиелография,

тепловидение, транскутанная оксигенометрия, термография, ангиография, остеофлебография. Данные методы диагностики имеют ряд недостатков, что затрудняет их использование в повседневной клинической практике. Недостатками вышеперечисленных методов являются недостаточная информативность, большая инвазивность, высокая дороговизна и недоступность для широкого практического здравоохранения [25, 130].

Тонкоигольную биопсию кости для диагностики остеомиелита рекомендует проводить С.В. Howard [228].

Несмотря на большое количество предложенных методов диагностики, на наш взгляд самым информативным является морфологическое исследование биоптата костной ткани, полученной при интраоперационной остеоперфорации-трепанобиопсии. Такая методика является и диагностической, и лечебной, так как происходит вскрытие и декомпрессия гнойного очага. Кроме того во время остеоперфорации-трепанобиопсии проводят остеотонометрию и осуществляют забор гнойно-воспалительного экссудата для бактериологического и бактериоскопического исследования [95, 232].

В настоящее время ведущая и определяющая роль должна принадлежать морфологическим методам диагностики ОГО и являться золотым стандартом диагностики ОГО особенно в интрамедуллярную стадию заболевания [78, 264].

На наш взгляд морфологическое исследование костной ткани в интрамедуллярную стадию позволяет подтвердить диагноз «Острый гематогенный остеомиелит», а также провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика экспериментальных исследований

Для объяснения самых ранних клинических проявлений острого гематогенного остеомиелита, а также корректировки лечения необходимо изучение процессов, которые происходят в костной ткани. С этой целью нами исследованы патоморфологические изменения и минеральный состав костной ткани.

Модель остеомиелита вызывали по разработанной Н.С. Стрелковым и соавторами методике [176]. Все манипуляции проводили в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ №708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Экспериментальные исследования проводили на 45-и крольчатах обоего пола с массой тела 1000-1600 гр., в возрасте 3-4 месяцев, которые содержались в одинаковых условиях вивария.

В области проксимальной и средней трети большеберцовой кости, на расстоянии 3-4 см, делали два разреза длиной 0,7-0,9 см. Затем при помощи сверла диаметром 2,0 мм производили остеоперфорацию кости. В костно-мозговой канал через проксимальное отверстие под небольшим давлением вводили 0,5 мл физиологического раствора хлористого натрия. Спустя 2-3 минуты, содержимое костно-мозгового канала аспирировали через отверстие в средней трети кости, после чего в костномозговой канал вводили 5-6 млн микробных тел в 0,5 мл взвеси ацетилюрованного коллагена (10мг/мл) в физиологическом растворе. После извлечения игл отверстие в кости пломбировали воском, раны ушивали. Контролем в эксперименте служили 5 интактных крольчат соответствующего веса, возраста и, как правило, одного приплода. В этой группе животных произведены исследования всех показателей, которые мы определяли в своей работе у экспериментальных

животных. Полученные данные служили контролем. За всеми животными устанавливали наблюдение. В процессе проведения эксперимента регистрировали общее состояние животных, температуру тела, их поведение, реакцию на пищу. 40 кроликов выведены из опыта под кратковременным эфирным наркозом путем воздушной эмболии через 30 мин, 6, 12, 24, 48, 60, 72 и 120 часов после введения культуры стафилококка.

Большеберцовые кости освобождали от мягких тканей, фиксировали в 10% растворе формалина и 2% растворе параформальдегида и глутаральдегида на фосфатном буфере (pH 7,4). Кусочки кости для электронной микроскопии дополнительно фиксировали в 1%-ном растворе четырехоксида осмия. Образцы обезвоживали в серии возрастающего по концентрации этанола, в 100%-ном ацетоне и заливали в парафин (после декальцинации) и в аралдит (без декальцинации). Парафиновые гистотопографические срезы окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Морфологический анализ и микрофотосъемку гистологических препаратов проводили на световом микроскопе «Stemi 2000-C» в комплекте с цифровой камерой «AxioCam ERc 5s» и программным обеспечением «Zen blue» (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Germany).

Ультратонкие срезы толщиной 70-90 нм на ультрамикротоме LKB-8800 (Швеция) контрастировали растворами уранилацетата и цитрата свинца и изучали при помощи трансмиссионного электронного микроскопа JEM-2010 (Jeol, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Затем образцы обрабатывали 2%-ным раствором этиолята натрия (для удаления с поверхности аралдита), напыляли сплавом платины и палладия (в соотношении 1:3) в ионном вакуумном напылителе IB-6 (Eico, Япония) и изучали в сканирующем электронном микроскопе JSM-840 (Jeol, Япония) во вторичных электронах при ускоряющем напряжении 20 кВ [60].

Проведение электронно-зондового микроанализа проводили согласно национальному стандарту Российской Федерации «Микроанализ

электронно-зондовый. Количественный анализ проводили с использованием энергодисперсионной спектроскопии с атомным номером от 11 (Na) и выше» [107].

Кости, залитые в аралдит, исследовали при помощи рентгеновского электронно-зондового микроанализатора INCA-200 Energy («Oxford Instruments Analytical», Великобритания) в характеристическом рентгеновском излучении кальция. С помощью этого метода определяли объемную плотность костной ткани и содержание в ней кальция, фосфора, магния, натрия, калия и серы.

Световую и электронную микроскопию, а также определение микроэлементов костной ткани проводили в лаборатории морфологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. Академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заведующий лабораторией морфологии, доктор биологических наук Ю.М. Ирьянов. Директор РНЦ «ВТО» им. академика Г.А. Илизарова, доктор медицинских наук А.В. Губин.

2.2 Дифференциально-диагностический алгоритм и компьютерная программа для дифференциальной диагностики ОГО у детей

При разработке компьютерной программы для дифференциального диагноза ОГО нами проведен анализ и статистическая обработка анамнестических и клинико-лабораторных показателей при заболеваниях, сопровождающихся костно-суставным синдромом: острый гематогенный остеомиелит, реактивный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, ушибы мягких тканей. Оценивали основные эпидемиологические показатели – пол, возраст, сроки поступления в стационар, а также клинические признаки заболевания – данные анамнеза, объективных и лабораторно-инструментальных методов исследования. При этом использовали набор

рутинных методов диагностики, доступных во всех амбулаторно-поликлинических учреждениях и ЦРБ.

Лабораторные методы исследования больным проводили в общеклинической лаборатории. Общий анализ крови выполняли на аппарате АВХ Micros 60 с последующим подсчетом лейкоцитарной формулы.

Проведена математическая обработка анамнестических и клинико-лабораторных показателей у детей с подтвержденными диагнозами «Острый гематогенный остеомиелит», «Реактивный артрит», «Ювенильный ревматоидный артрит» и «Ушиб мягких тканей» с помощью дискриминантного анализа [34].

2.3 Общая характеристика и методы исследования клинических наблюдений

За период с 2006 по 2014 годы обследовано 62 ребенка с диагнозом «Острый гематогенный остеомиелит». Для улучшения качества дифференциальной диагностики ОГО с другими заболеваниями на догоспитальном этапе, сопровождающимися костно-суставным синдромом, нами была разработана и внедрена компьютерная программа «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, выданное Федеральной службой по интеллектуальной собственности №2015661449 «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей» от 28.10.2015).

Группу наблюдения составили 30 детей, диагностику остеомиелита которым проводили при помощи диагностического алгоритма, включающего программу «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей».

В группу сравнения входило 32 ребенка, диагностику ОГО которым осуществляли по стандартной методике.

Из больных, проходивших лечение с диагнозом ОГО за исследуемый период, 11 (17,7%) составили дети до 1 года; 12 (19,4%) – дети 1-3 лет; 14 (22,6%) – 4-7 лет; 12 (19,4%) – 8-11 лет; 13 (20,9%) – дети старше 12 лет. Частота встречаемости ОГО в зависимости от возраста представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение больных по возрасту

Группы исследования	Возраст											
	До 1 года		1 – 3 года		4-7 лет		8-11 лет		Старше 12 лет		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения	6	18,7	5	15,6	7	21,9	7	21,9	7	21,9	32	100
Группа наблюдения	5	16,7	7	23,3	7	23,3	5	16,7	6	20	30	100
Итого	11	17,7	12	19,4	14	22,6	12	19,4	13	20,9	62	100

По полученным нами данным, как видно из таблицы №2.1., в структуре больных ОГО преобладали дети в возрастной группе от 4 до 7 лет. Полученные нами результаты о преобладании в структуре заболевших детей того или иного возраста согласуются с литературными данными [164; 166; 175]. Так, в Удмуртской республике за последние 9 лет существенно выросло число больных дошкольного возраста, при этом доля подростков снизилась.

Среди больных мальчики составили 45 (72,6%), девочки – 17 (27,4%).

Преобладание остеомиелита у мальчиков в литературе связывают с их повышенной активностью и следовательно микротравмами, переохлаждением [27, 85, 130, 219, 228, 253, 254]. По нашему мнению микротравмы, переохлаждения являются одной из причин сосудистых расстройств, которые играют важную роль в патогенезе ОГО [2, 172].

Наиболее часто, как видно из таблицы 2.2, были поражены бедренная 21 (33,9%), большеберцовая 17 (27,4%), малоберцовая 8 (12,9%) и плечевая кости 4 (6,4%) кости.

Таблица 2.2 – Локализация первичного гнойного очага у больных ОГО

Группы наблюдения	Бедренная		Большеберцовая		Малоберцовая		Плечевая		Другие		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения	11	34,4	8	25	5	15,6	1	3,1	7	21,9	32	100
Группа наблюдения	10	33,3	9	30	3	10	3	10	5	16,7	30	100
Итого	21	33,9	17	27,4	8	12,9	4	6,4	12	19,4	62	100

В результате обработки полученного нами материала выявлено, что из костей скелета наиболее часто были поражены длинные трубчатые кости (таб. 2.2.). Полученные нами данные о первичной локализации гнойного очага согласуются с данными отечественных и иностранных авторов [130, 215, 223, 234, 256, 267, 268, 269].

Локальная форма ОГО зарегистрирована у 55 (88,7%) детей, септикопиемическая – у 7 (11,3%). Случаев токсической формы не было. Частота клинических форм ОГО у детей госпитализированных в 2006 – 2014 гг. представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Частота клинических форм ОГО у детей

Группы исследования	Локальная		Септикопиемическая		Токсическая		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения	27	84,4	5	15,6	-	-	32	100
Группа наблюдения	28	93,3	2	6,7	-	-	30	100
Итого	55	88,7	7	11,3	-	-	62	100

2.4 Интраоперационная остеоперфорация-трепанобиопсия костной ткани в клинической практике

В настоящее время золотым стандартом в диагностике большинства заболеваний должно быть морфологическое исследование биопсийного материала [79, 264]. На наш взгляд этот метод позволяет провести дифференциальную диагностику от других заболеваний и установить окончательный диагноз. Одной из главных причин исследования биопсийного материала является трудность забора костного материала. Для интраоперационной остеоперфорации и биопсии костной ткани нами разработан инструмент – устройство для остеоперфорации (удостоверение на рационализаторское предложение №01.10 от 12.03.2010; на полезную модель №176629 «Устройство для остеоперфорации» от 24.01.2018). Схема устройства для остеоперфорации показана на рисунке 2.1 и рисунке 2.2.

Устройство содержит цилиндрический полый корпус 1 (Рисунок 2.1), на торце которого выполнена зубчатая режущая кромка 2, мандрен 3, имеющий фиксатор 4 и шток 5. Фиксатор 4 имеет выступы 6 для размещения в пазах 7 корпуса 1 и головку 8 для крепления во вращающем инструменте (на чертеже не показан). Толкатель 9 (Рисунок 2.2) имеет ручку 10 и стержень 11 с резьбой 12 для установки на ней втулки 13, имеющей упоры 14.

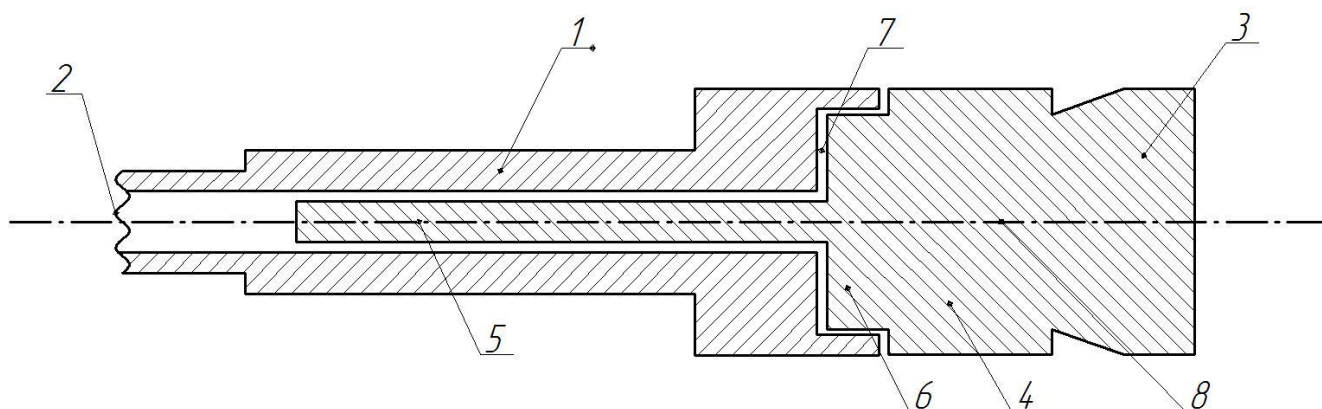


Рисунок 2.1 – Устройство для остеоперфорации. Общий вид устройства (корпус с мандреном)

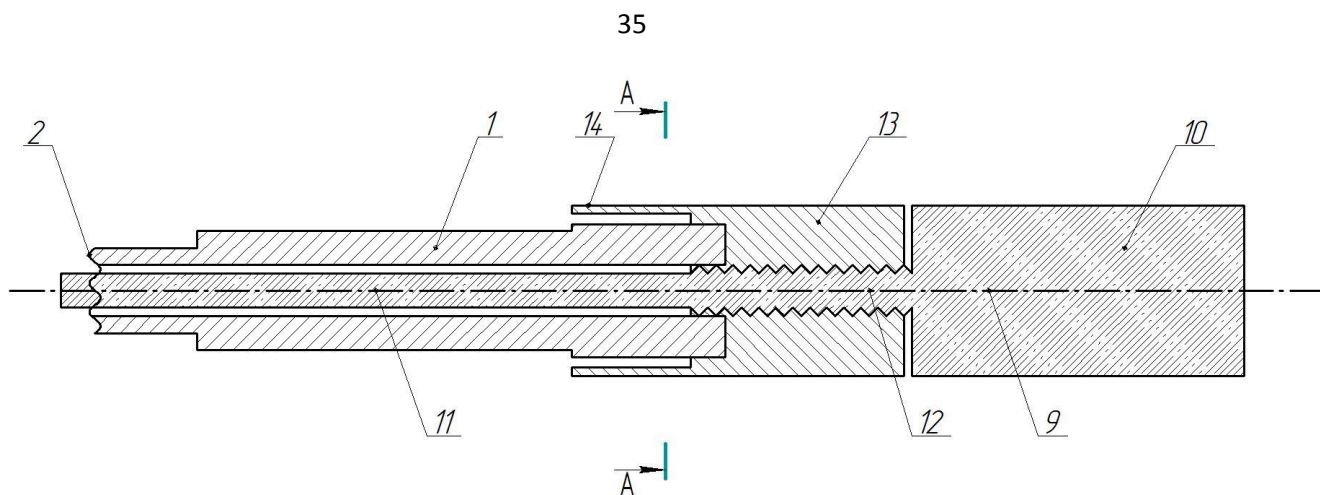


Рисунок 2.2 – Устройство для остеоперфорации. Положение деталей устройства для извлечения костной ткани при помощи толкателя

На рисунке 2.3 представлена фотография устройства для остеоперфорации. На рисунке 2.4 показаны фотографии устройства для остеоперфорации – положение деталей устройства для извлечения костной ткани при помощи толкателя.



Рисунок 2.3 – Устройство для остеоперфорации. Общий вид устройства (корпус с мандреном)



Рисунок 2.4 – Устройство для остеоперфорации. Положение деталей устройства для извлечения костной ткани при помощи толкателя

Инструмент работает следующим образом. В отверстие цилиндрического корпуса 1 (фиг. 1), вводят шток 5 мандрена 3. Устройство устанавливаем во вращательный инструмент (например, медицинский коловорот) с помощью головки 8. Производят вращательные движения, при этом режущая зубчатая кромка 2 корпуса 1 сверлит костную ткань, которая попадает в отверстие корпуса 1. После остеоперфорации инструмент извлекают из кости. Мандрен 3 извлекают из корпуса 1 и вставляют в него стержень 11 (фиг. 2) толкателя 9, зафиксировав в корпусе 1 (фиг. 3) с помощью упоров 14. Далее, вращают ручку 10 толкателя 9, при этом стержень 11, двигаясь по резьбе 12 втулки 13, выталкивает костную ткань из корпуса 1.

Для исследования морфологии костной ткани у детей в ранние сроки острого гематогенного остеомиелита, а также подтверждения клинического диагноза нами интраоперационно было применено оригинальное устройство для остеоперфорации в клинических условиях. Были оперированы 12 детей в возрасте 4 - 14 лет, госпитализированных в хирургическое отделение Республиканской детской клинической больницы г. Ижевска с диагнозом «Острый гематогенный остеомиелит» в первые трое суток от начала заболевания. В результате проведенного хирургического лечения, которое первостепенно имело диагностическую и лечебную направленность, нами получены трепанобиопаты костной ткани, которые исследовали методом

световой и электронной микроскопии. Таким образом мы дополнили лечебную остеоперфорацию, диагностической трепанобиопсией с помощью предложенного нами оригинального устройства для остеоперфорации, тем самым дополнив раннюю диагностику ОГО морфологическим подтверждением диагноза. Оперативное пособие проведено после получения информированного согласия родителей детей.

На рисунках 2.5 и 2.6 показан процесс остеоперфорации-трепанобиопсии.



Рис. 2.5 – Процесс остеоперфорации-трепанобиопсии

На рисунке 2.5 показан процесс интраоперационной остеоперфорации – трепанобиопсии диафиза большеберцовой кости в интрамедуллярную стадию заболевания с помощью предложенного нами устройства для остеоперфорации.

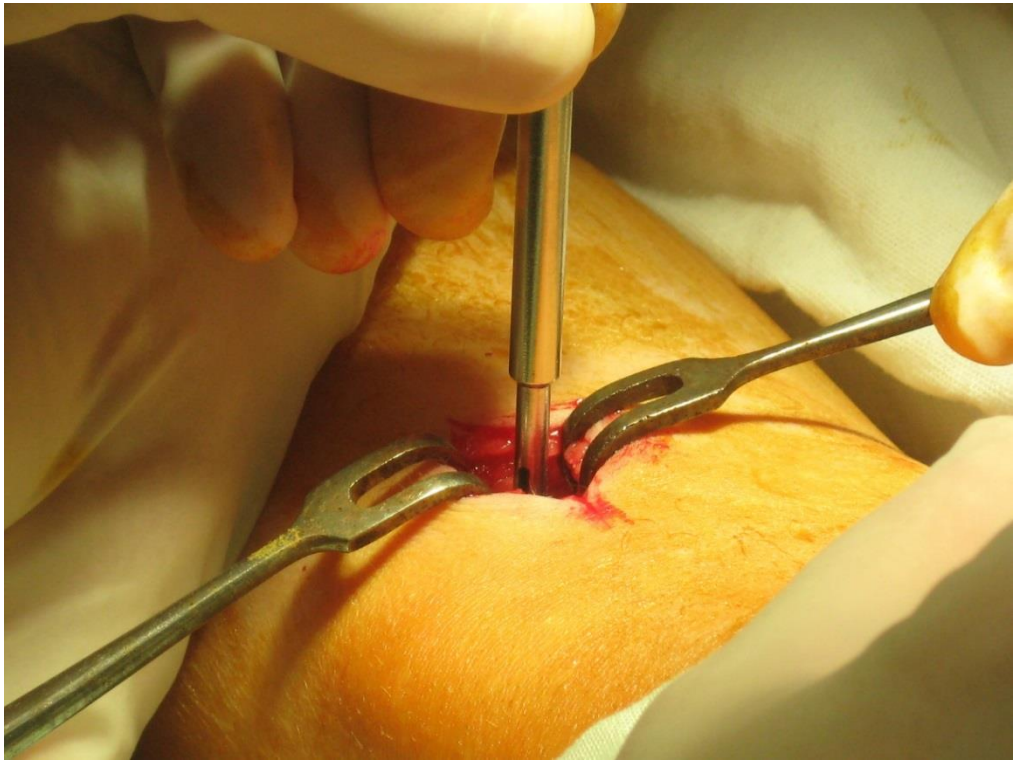


Рисунок 2.6 – Процесс остеоперфорации-трепанобиопсии

После остеоперфорации – трепанобиопсии биоптат представлял собой фрагмент костной ткани размером 4х5 мм (Рисунок 2.7).

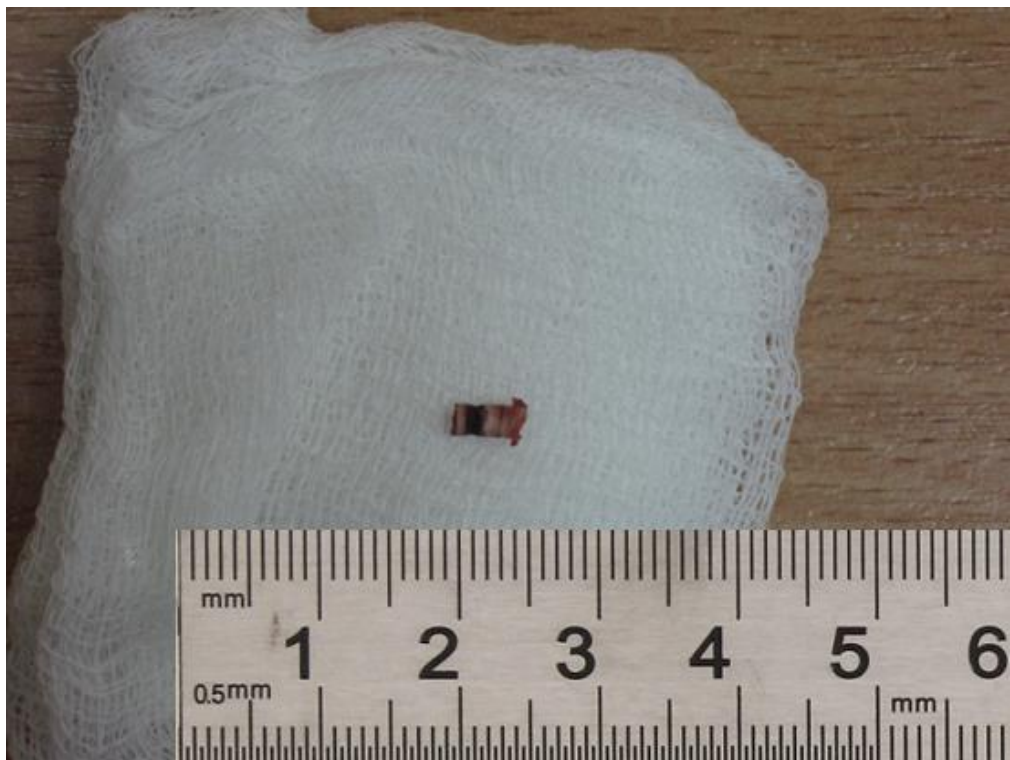


Рисунок 2.7 – Макропрепарат биоптата, полученного при остеоперфорации-трепанобиопсии

Трепанобиоптаты фиксировали в 10% растворе формалина и 2% растворе параформальдегида и глутаральдегида на фосфатном буфере (pH 7,4). Кусочки кости для электронной микроскопии дополнительно фиксировали в 1%-ном растворе четырехоксида осмия. Образцы обезвоживали в серии возрастающего по концентрации этанола, в 100%-ном ацетоне и заливали в парафин (после декальцинации) и в аралдит (без декальцинации). Парафиновые гистотопографические срезы окрашивали гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Морфологический анализ и микрофотосъемка гистологических препаратов проводили на световом микроскопе «Stemi 2000-C» в комплекте с цифровой камерой «AxioCam ERc 5s» и программным обеспечением «Zen blue» (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Germany).

Статистические методы исследования

После сбора, проверки, группировки и сводки полученного материала проведена его статистическая обработка с помощью современных компьютерных средств Statistica 6 Ru, серийный номер AXXR006E676618FAN30. Математический аппарат включал традиционные методики: вычисление относительных (Р) и средних величин (М) с определением их ошибок ($\pm m$). Использовали непараметрический U – критерий Манна–Уитни, в случаях, когда данные исследования не соответствовали нормальному закону распределения. Достоверность различий относительных показателей оценивали при помощи критерия согласия Пирсона (χ^2). При этом нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Морфология костной ткани в ранние сроки экспериментального остеомиелита

Для изучения морфологии и минерального состава костной ткани было проведено экспериментальное исследование на 45-и крольчатах обоего пола с массой тела 1000-1600 гр., в возрасте 3-4 месяцев. Лабораторные животные содержались в одинаковых условиях вивария. Модель остеомиелита вызывали по разработанной Н.С. Стрелковым и соавторами методике [176]. Все манипуляции проводили в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ №708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

В течение первых минут эксперимента макроскопические изменения в костной ткани были минимальными. Регистрировали небольшой отек костного мозга и мелкие кровоизлияния в зоне трепанационного отверстия. При световой микроскопии в образцах костного мозга отмечены небольшие скопления эритроцитов. На этой же стадии эксперимента в костной ткани обнаруживали тучные клетки с началом процесса дегрануляции. Одновременно регистрировали повышение проницаемости стенки сосудов, что проявлялось в появлении вакуолей в цитоплазме эндотелиоцитов (Рисунок 3.1).

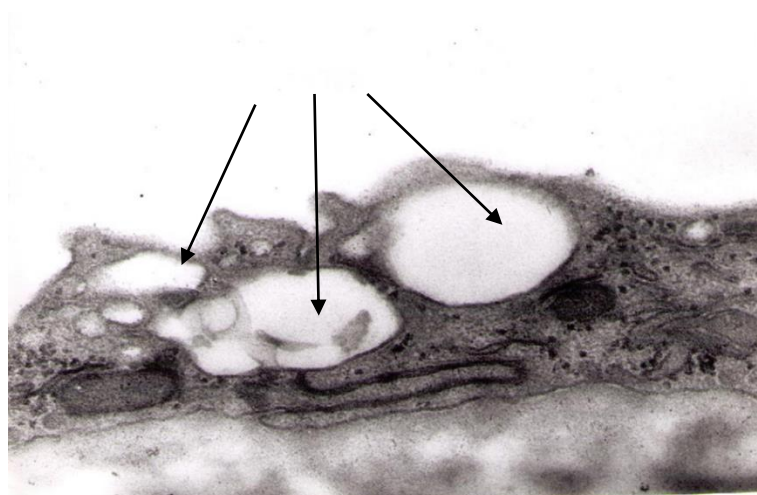


Рисунок 3.1 - 30 минут эксперимента. Вакуоли в цитоплазме эндотелия капилляров. Трансмиссионная электронная микроскопия. Увеличение x2500.

Уже в этот период наблюдали разобщение межэндотелиальных контактов (Рисунок 3.2), что в еще большей степени усиливает проницаемость сосудистой стенки.



Рисунок 3.2 – 30 минут эксперимента. Разобщение межэндотелиальных контактов. Трансмиссионная электронная микроскопия. Увеличение x2500.

В последующие 6 часов нарастание сосудистых изменений приводили к расстройствам кровообращения в виде сладж-феномена (Рисунок 3.3) и стазов в капиллярах костного мозга.

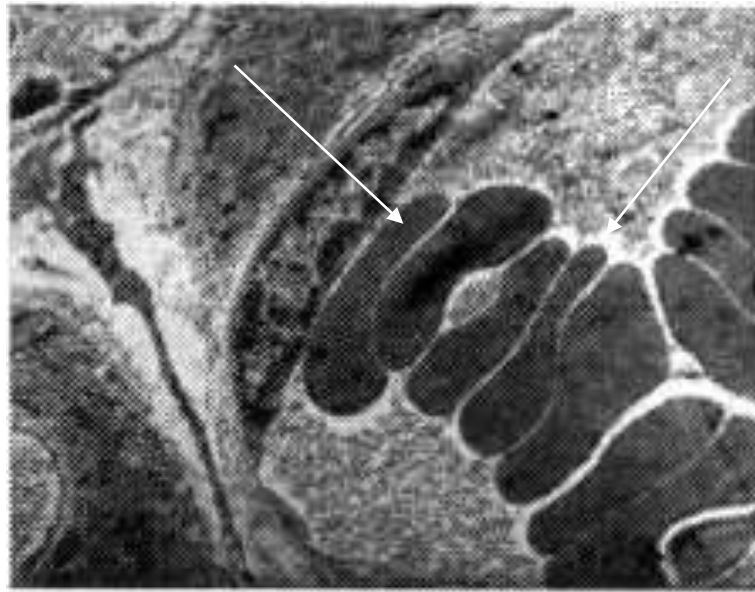


Рисунок 3.3 – 6 часов эксперимента. Сладж-феномен. Трансмиссионная электронная микроскопия. Увеличение x2500.

Одновременно регистрировали краевое стояние нейтрофилов (Рисунок 3.4).

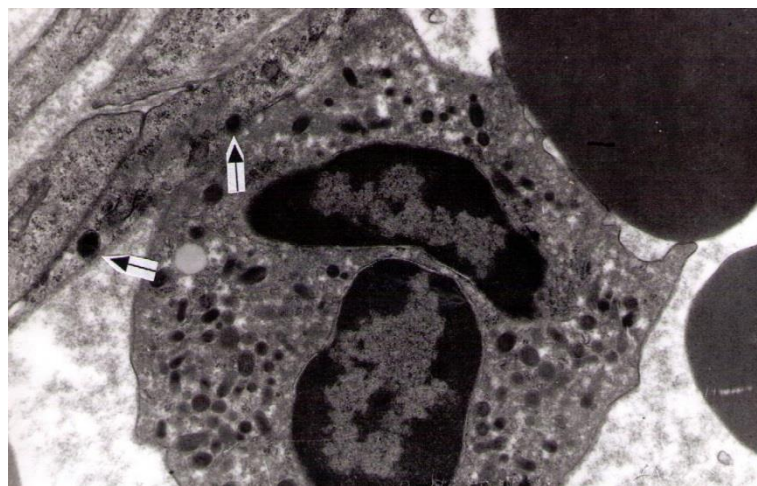
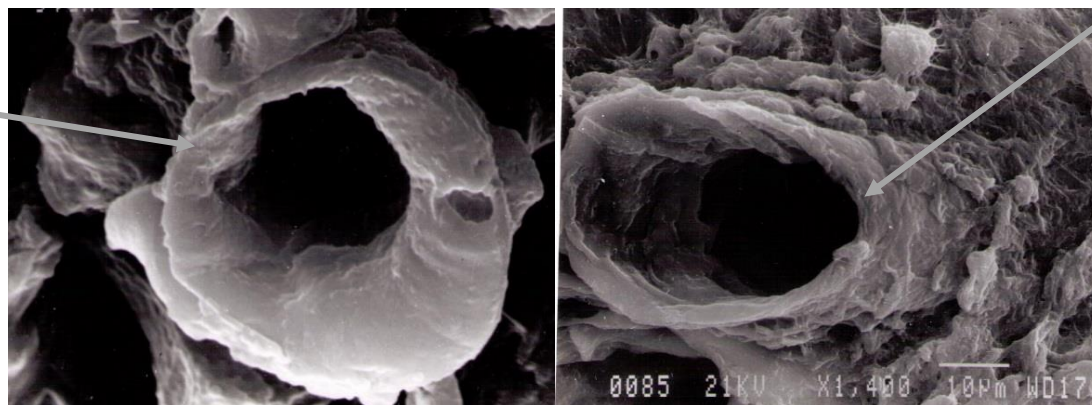


Рисунок 3.4 – 6 часов эксперимента. Адгезия лейкоцитов к люминальной поверхности эндотелиоцитов. Трансмиссионная электронная микроскопия. Увеличение x4000.

Повышение сосудистой проницаемости приводило к выраженному отеку костного мозга уже к 12 часам эксперимента, при этом в отечной жидкости увеличивалось количество микробных тел. В последующие сроки

нарастали деструктивные процессы в стенках сосудов. Так, при сканирующей электронной микроскопии хорошо видно истончение стенки сосуда (Рисунок 3.5а) и формирование широких эндотелиальных пор (Рисунок 3.5б)



а

б

Рисунок 3.5 – 12 часов эксперимента. Истончение стенки сосуда (а) и появление широких межэндотелиальных люков в стенке сосудов (б).

Сканирующая электронная микроскопия. Увеличение x1200.

К 24 часам эксперимента начинался процесс деструкции эндотелиоцитов, который проявлялся микроплазмодитозом. В эти же сроки в стенке кровеносных сосудов формировался фибриноидный некроз (Рисунок 3.6).

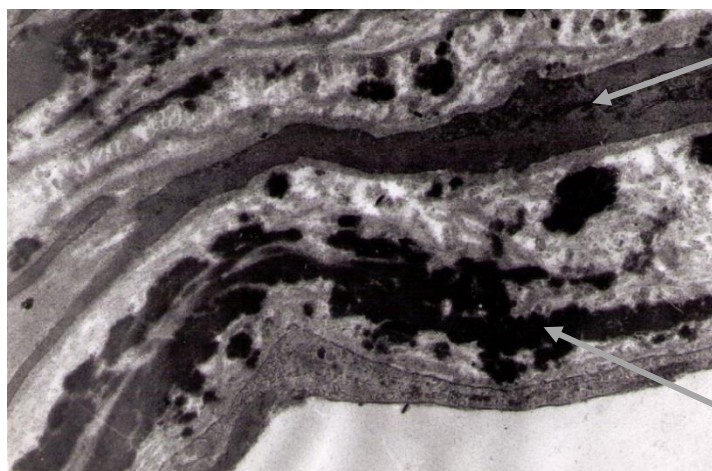


Рисунок 3.6 – 24 часа эксперимента. Фибриноидный некроз стенки сосудов.

Трансмиссионная электронная микроскопия. Увеличение x2000.

Все это, в конце концов, сопровождалось появлением в костномозговом канале сначала серозного (Рисунок 3.7), а затем и фибринозного экссудата.

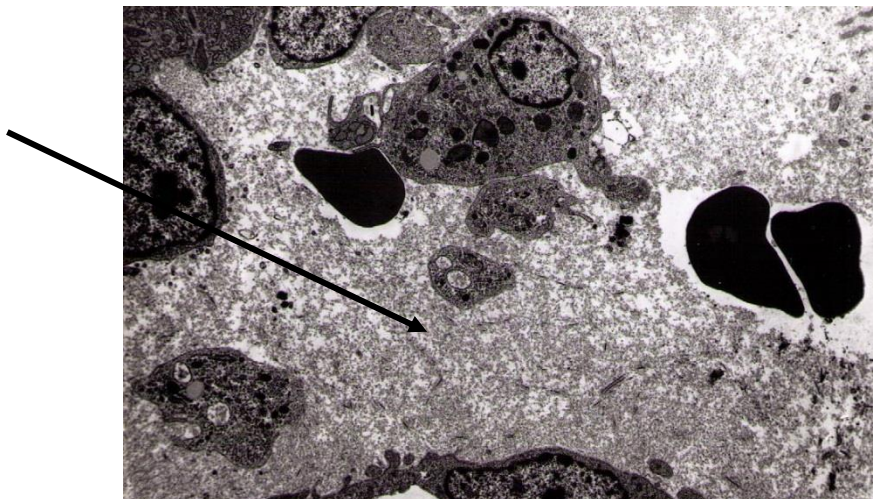


Рисунок 3.7 – 24 часа эксперимента. Серозный экссудат. Трансмиссионная электронная микроскопия. Увеличение x1500.

К 3-м суткам эксперимента экссудат приобретал гнойный характер (Рисунок 3.8).

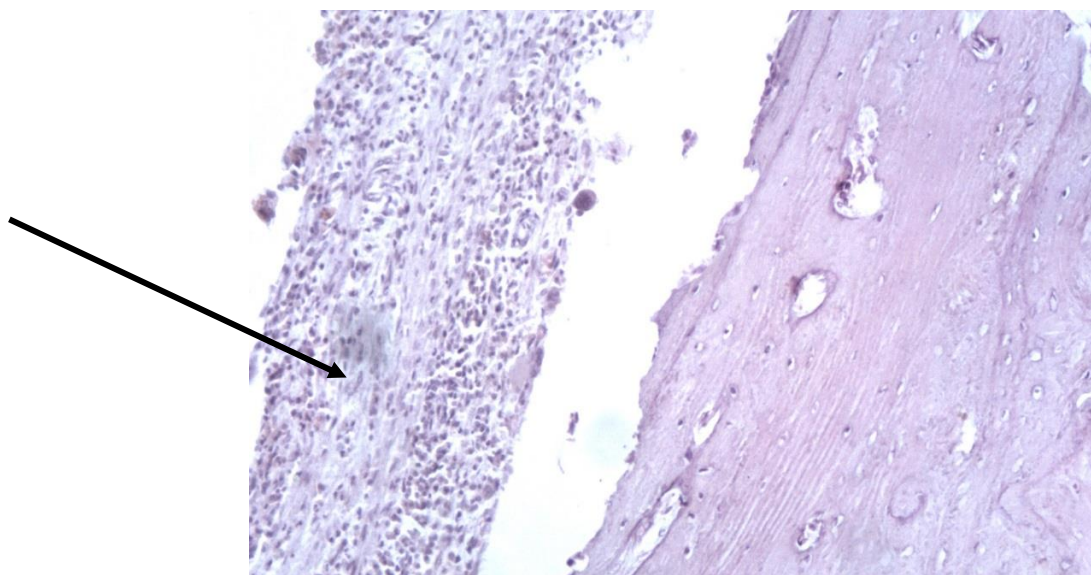


Рисунок 3.8 – 3 сутки эксперимента. Гнойный экссудат в костно-мозговом канале. Гематоксилин и эозин. Увеличение x200.

Таким образом, в течение 1-х суток эксперимента структурные перестройки костной ткани отсутствовали. На 2-е сутки опыта развивающаяся деструкция костной ткани сопровождалась явлениями остеопороза наряду с активацией остеосинтеза. Период в течение 1-х суток от попадания возбудителя можно рассматривать как наиболее благоприятный с точки зрения профилактики последующих осложнений.

Полученные данные показывают, что воспалительный процесс начинался с костно-мозгового канала, а объективные признаки появлялись позднее, а именно в экстрамедуллярную стадию. Следовательно при предположении на ОГО до появления локальных признаков воспаления мы рекомендуем выполнять экстренную хирургическую операцию – остеоперфорацию с целью снижения внутрикостного давления и профилактики дальнейшего прогрессирования заболевания.

3.2 Минеральный состав костной ткани в ранние сроки экспериментального остеомиелита

При проведении эксперимента были изучены изменения концентрации основных элементов костной ткани методом электронозондового микроанализа. Регистрировали концентрацию натрия, магния, кремния, фосфора, серы, калия, кальция. Наибольшее внимание уделили изменению концентрации кальция и фосфора, которые входят в состав гидроксиапатита костной ткани, придающего кости твердость и прочность.

При остеомиелите большое значение имеет содержание кальция и фосфора в костной ткани. Эти элементы входят в состав гидроксиапатита костной ткани, который придает кости твердость и прочность. При деструктивных воспалительных процессах происходит разрушение компактной костной ткани. Большой интерес представляет динамика изменений концентрации кальция и фосфора в самые ранние стадии воспалительного процесса, а также при прогрессировании заболевания.

Безусловно также представляет интерес и изучение других элементов костной ткани при остеомиелите.

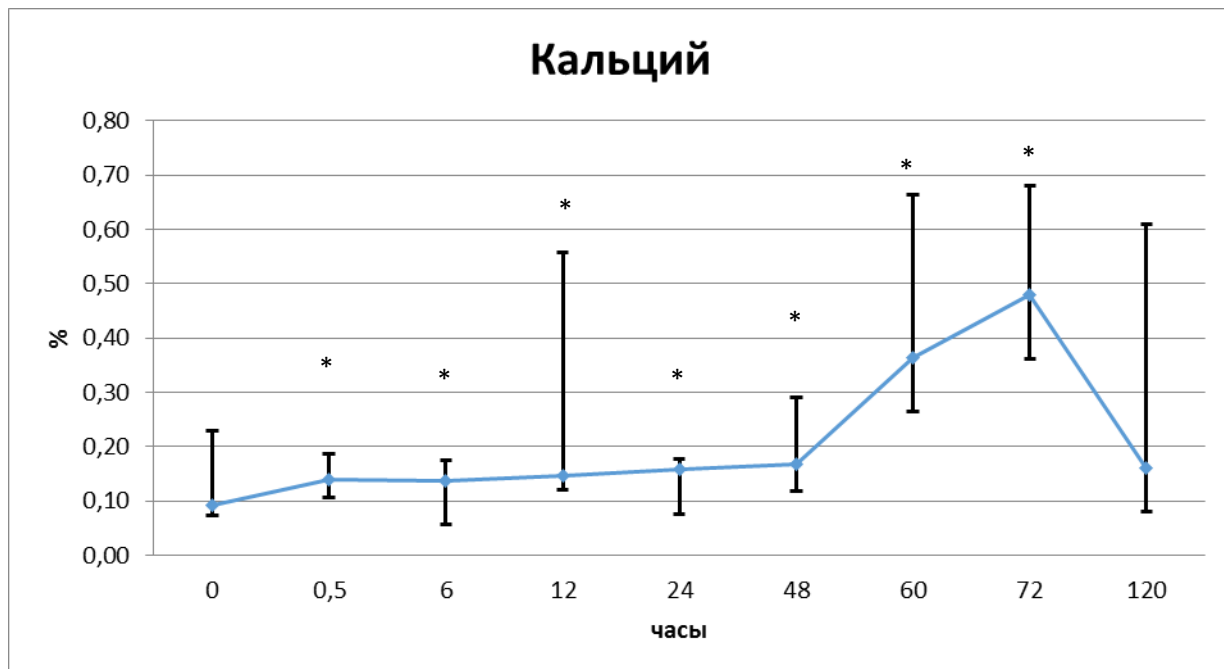


Рисунок 3.9 – Динамика изменения концентрации кальция, об%

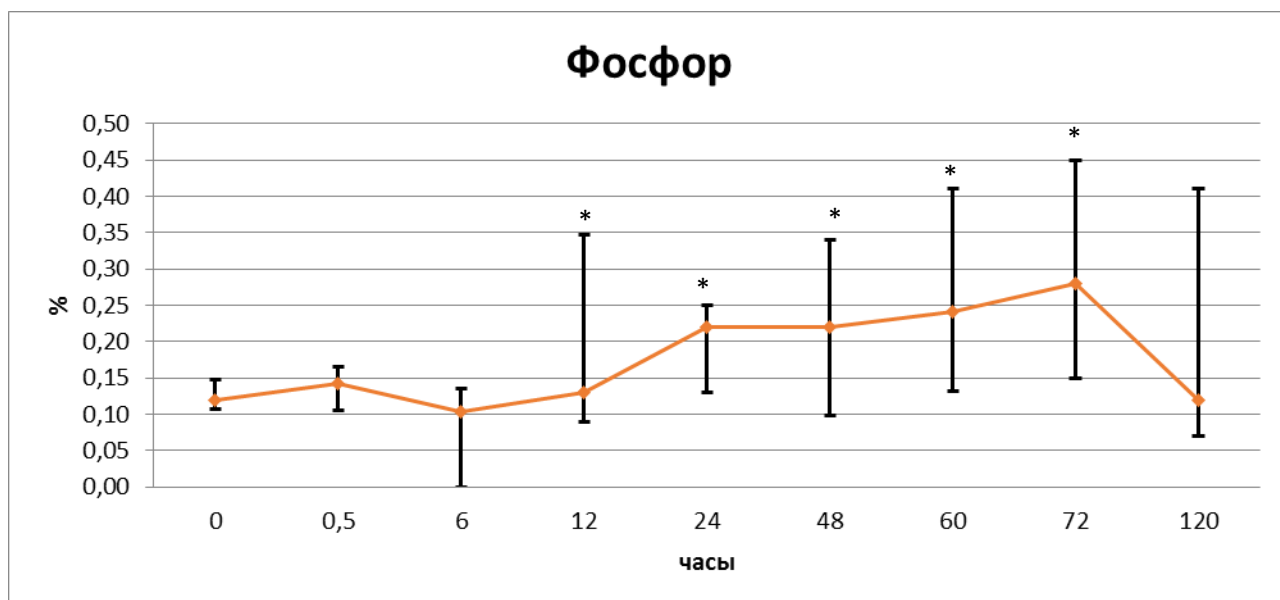


Рисунок 3.10 – Динамика изменения концентрации фосфора, об%

На рисунках 3.9 и 3.10 показано, что концентрации кальция и фосфора в компактном веществе костной ткани при остеомиелите с начала эксперимента постепенно увеличивались и достигали максимума через 72 часа. После 72 часов происходило резкое снижение концентрации вышеуказанных элементов. На наш взгляд такая динамика изменения концентрации кальция и фосфора связана с компенсаторной реминерализацией компактной костной ткани в первые 72 часа от начала эксперимента, когда воспалительный процесс локализовался еще в костномозговом канале. Резкое снижение концентрации кальция и фосфора мы связываем с началом деструкции компактной костной ткани и последующей деминерализацией.

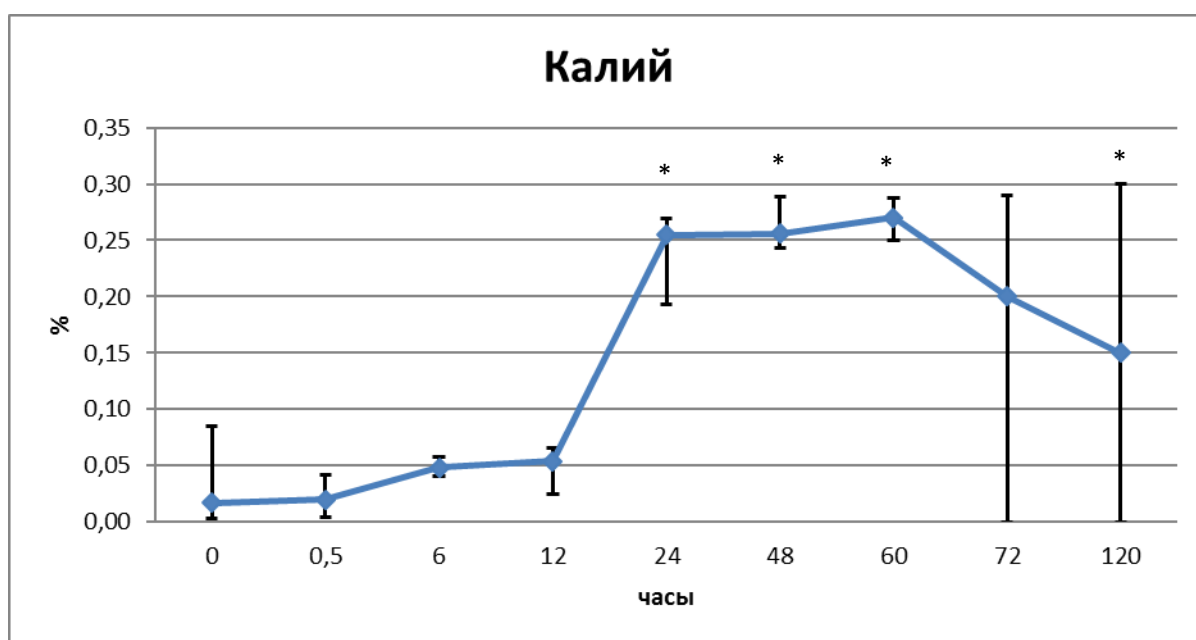


Рисунок 3.11 – Динамика изменения концентрации калия, об%

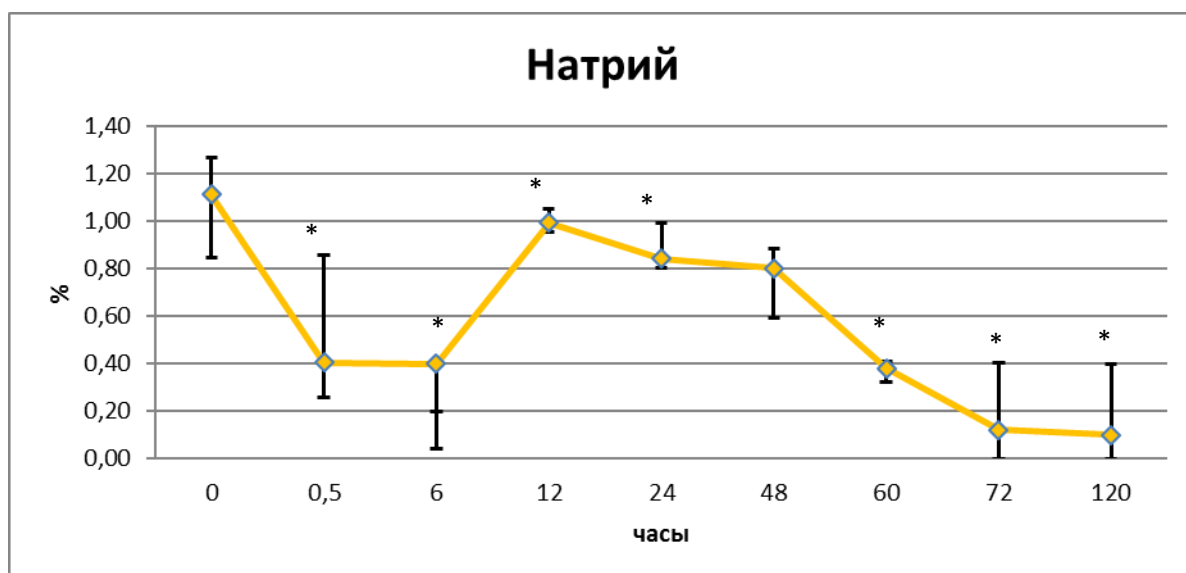


Рисунок 3.12 – Динамика изменения концентрации натрия, об%

На рисунках видно на рисунке 3.11 и рисунке 3.12, концентрации калия и натрия менялись прямо противоположно. Концентрация калия становилась максимальной через 60 часов от начала эксперимента. По нашему мнению это связано с выходом внутриклеточного калия из остеоцитов. Концентрация натрия с начала эксперимента неуклонно снижалась и достигла максимального снижения через 120 часов. Мы считаем, что натрий, являясь в большей степени внеклеточным элементом, при воспалительном процессе и последующей деструкции компактной костной ткани, имеет наибольшие предпосылки для снижения его концентрации.

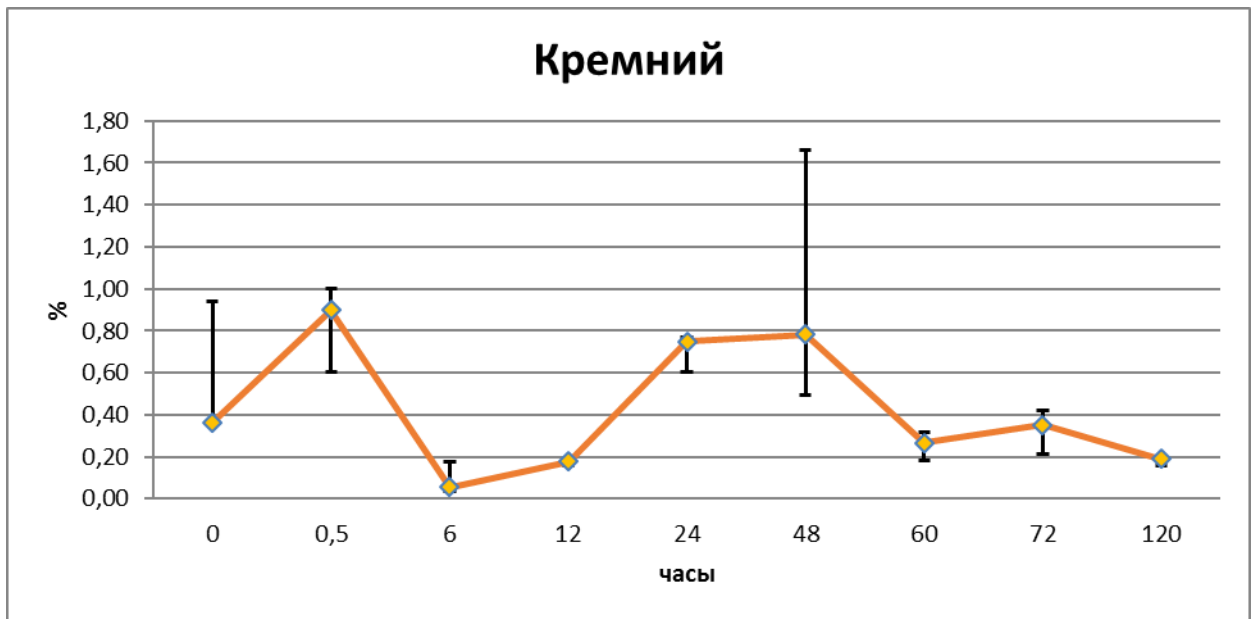


Рисунок 3.13 – Динамика изменения концентрации кремния, об%

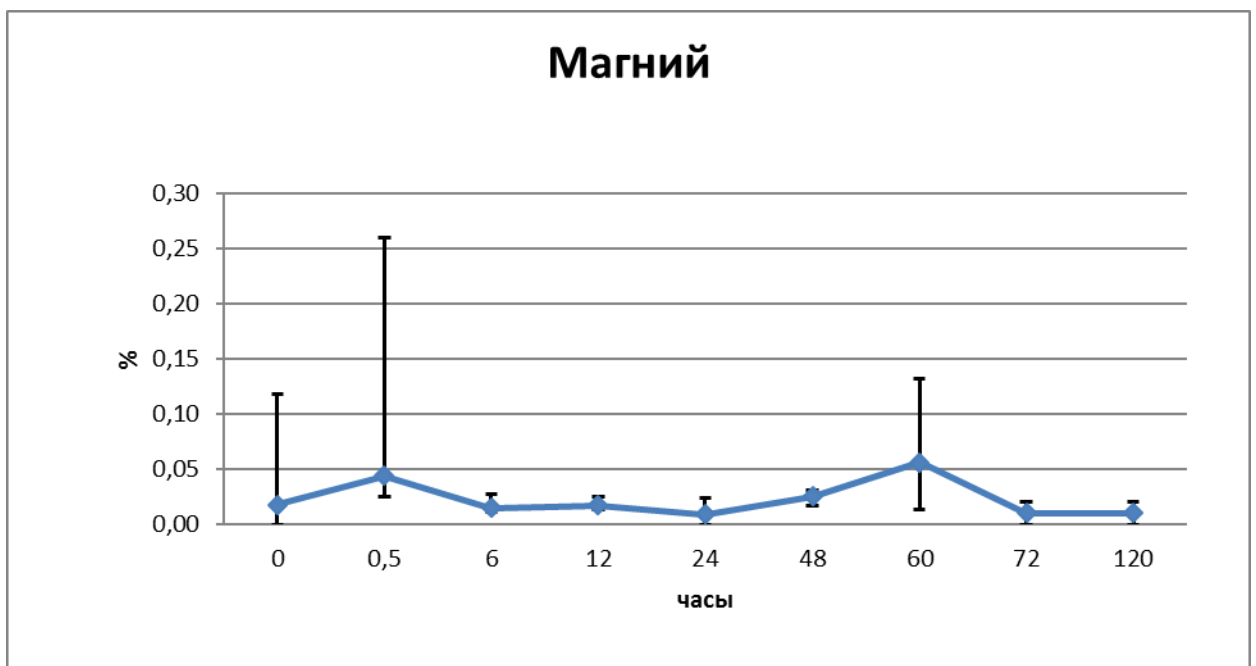


Рис.3.14 – Динамика изменения концентрации магния, об%

Как видно на рисунке 3.13 и рисунке 3.14 концентрация магния и кремния в течение 120 часов значительно не изменилась.

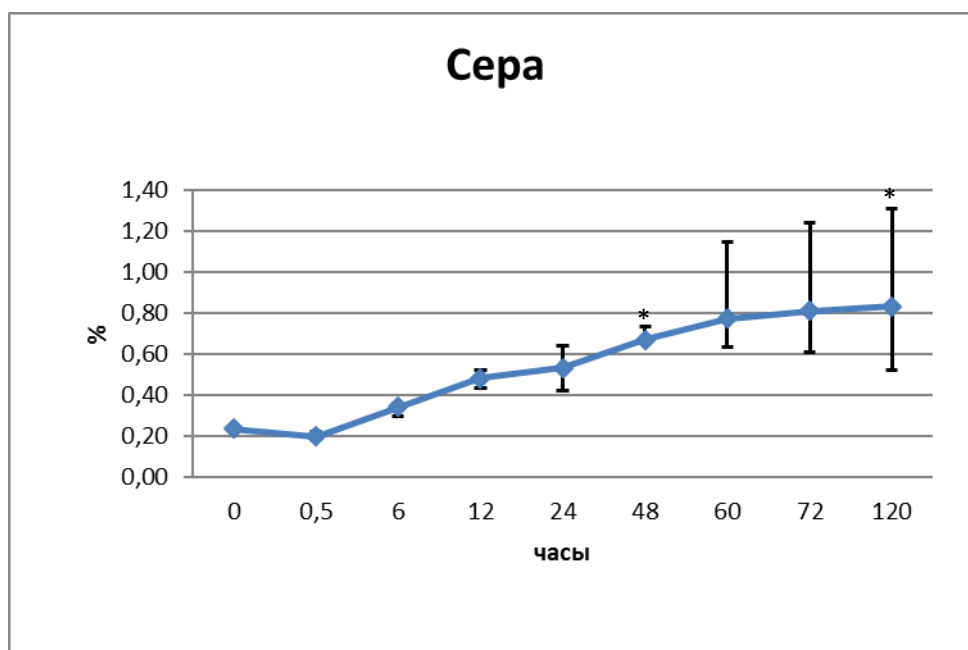


Рисунок 3.15 – Динамика изменения концентрации серы, об%

Содержание серы в течение эксперимента увеличивалось и достигало максимальных значений к 120 часам (Рисунок 3.15).

3.3 Компьютерная программа для дифференциальной диагностики ОГО у детей

Для решения поставленной задачи - определения признаков, которые лучше всего дискриминируют (отличают) объекты, относящиеся к разным группам, - были вычислены канонические дискриминантные функции, которые в наибольшей степени отражают различия между группами. Эта процедура дискриминантного анализа максимизирует отличия между заранее заданными их группами. Всего было выбрано две дискриминантные канонические функции (d1 и d2).

После того, как были определены наилучшие способы дискриминации имеющихся групп (т.е. проведена интерпретация отличий между ними), с

использованием канонических коэффициентов и соответствующих им значений, были предложены формулы для расчета значений d1 и d2:

d1 = -3,67 + (возраст, годы * 0,11) + (время от начала заболевания, дни * 0,11) - (наличие жалоб на боль * 0,428) + (наличие жалоб на отек * 0,53) - (наличие жалоб на местную гиперемию * 0,722) + (0,26 * наличие жалоб на нарушение функции) + (0,755 * наличие жалоб на локальную гипертермию) + (наличие жалоб на скованность * 1,19) - (наличие травмы в анамнезе * 0,507) + (0,64 * наличие предшествующей вакцинации) + (0,53 * наличие предшествующего ОРВИ) - (0,88 * наличие предшествующего переохлаждения) + (отсутствие эффекта от НПВС * 0,49) - (наличие объективно гиперемии * 1) - (наличие объективно отека * 0,44) + (0,08 * нарушение функции объективно) + (0,29 * наличие боли при движении) - (0,63 * наличие боли при пальпации) + (0,46 * наличие локальной гипертермии объективно) - (0,18 * положительные боли в прилежащих суставах нагрузочные пробы) - (1 * наличие боли при перкуссии) - (0,83 * наличие) - (0,05 * количество лейкоцитов) + (0,75 * количество эритроцитов) + (0,001 * количество тромбоцитов) - (0,002 * концентрация гемоглобина) + (0,003 * число палочкоядерных) + (0,008 * число сегментоядерных) - (0,018 * число моноцитов) + (0,003 * число лимфоцитов) + (0,07 * число эозинофилов) - (0,3 * число базофилов) + (0,023 * СОЭ) - (0,42 * наличие ТЗН) + (0,002 * температура тела) - (0,58 * наличие гнойно-воспалительных заболеваний других органов) + (0,68 * наличие множественного поражения суставов) + (1,1 * наличие выпота в суставе) - (0,27 * наличие сопутствующей ОКИ) - (0,12 * наличие предшествующей стрептококковой инфекции).

d2 = -5,44 + (возраст, годы * 0,041) - (время от начала заболевания, дни * 0,002) + (наличие жалоб на боль * 0,298) + (наличие жалоб на отек * 0,31) + (наличие жалоб на местную гиперемию * 0,059) - (0,26 * наличие жалоб на нарушение функции) + (0,66 * наличие жалоб на локальную гипертермию) - (наличие жалоб на скованность * 0,41) + (наличие травмы в анамнезе * 1,26) + (0,72 * наличие предшествующей вакцинации) + (0,14 * наличие

предшествующего ОРВИ)-(0,86*наличие предшествующего переохлаждения)-
 (отсутствие эффекта от НПВС*0,42)+(наличие объективно гиперемии*0,18)-
 (наличие объективно отека*0,18)+(0,54*нарушение функции
 объективно)+(0,19*наличие боли при движении)+(0,14*наличие боли при
 пальпации)-(0,42*наличие локальной гипертермии объективно)-
 (0,31*положительные нагрузочные пробы)-(1,7*наличие боли при перкуссии)-
 (0,64*наличие боли в прилежащих суставах)-(0,08*количество лейкоцитов)-
 (0,06*количество эритроцитов)+(0*количество
 тромбоцитов)+(0,004*концентрация гемоглобина)+(0*число
 палочкоядерных)+(0,057*число сегментоядерных) - (0,011*число
 моноцитов)+(0,081*число лимфоцитов)+(0,084*число эозинофилов)+(0,29*число
 базофилов)-(0,02*СОЭ -(0,008*наличие ТЗН)-(0,014*температура тела)-
 (0,85*наличие гнойно-воспалительных заболеваний других органов)+(0,11*наличие
 множественного поражения суставов)-(0,35*наличие выпота в
 суставе)+(0,63*наличие сопутствующей ОКИ) + (0,49*наличие предшествующей
 стрептококковой инфекции).

Примечание:

1. При оценке клинических показателей анамнеза и объективного осмотра в случае наличия симптома указывали значение «1», в случае отсутствия – «0».

2. Показатели общего клинического анализа крови приводили в абсолютных значениях.

Благодаря примененному алгоритму дискриминантного анализа было определено многомерное пространство признаков, в котором расположены изучаемые нами нозологии (Рисунок 3.16).

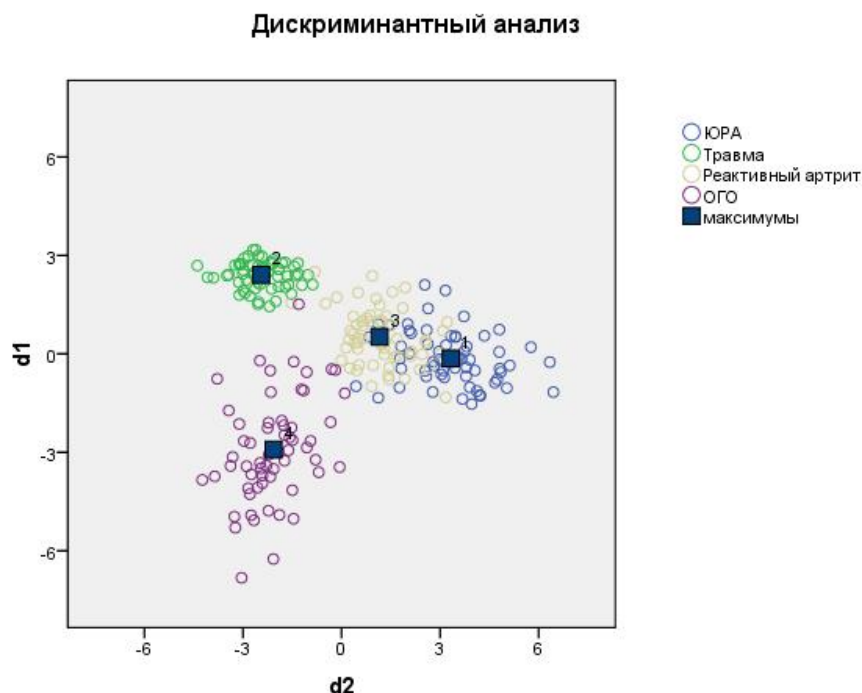


Рисунок 3.16 – Многомерное пространство расположения канонических дискриминантных функций для различных нозологий

Таким образом, результаты, полученные методом дискриминантного анализа, позволили разработать формулу, позволяющую проводить дифференциальную диагностику при первичном обращении у каждого отдельного больного с костно-суставным синдромом. Для внедрения в практическое здравоохранение данная формула была реализована в виде авторской компьютерной программы.

Разработанная нами программа для дифференциального диагноза костно-суставного синдрома у детей наш взгляд должна быть чрезвычайно полезна врачам первичного звена.

Медицинский работник после сбора анамнеза, объективного исследования, и исследования общего анализа крови заполнял определенные поля компьютерной программы (Рисунок 3.17).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ КОСТНО-СУСТАВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ																											
ПАСПОРТНЫЕ ДАННЫЕ БОЛЬНОГО Фамилия: Иванов Имя: Иван Возраст: 10 Время от начала заболевания, дни: 2 Температура тела, С: 37,9		ЖАЛОБЫ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ ☒ Боль ☒ Отек ☒ Гиперемия ☒ Нарушение функции ☒ Локальная гипертермия ☐ Скованность																									
		ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА ☒ Травма в анамнезе ☐ Вакцинация в анамнезе ☐ ОРВИ в анамнезе ☐ Переохлаждение в анамнезе ☐ Отсутствие эффекта от НПВС ☐ ОКИ в анамнезе ☐ Стрептококковая инфекция в анамнезе ☐ Гнойно-воспалительные заболевания других органов																									
ОБЪЕКТИВНЫЕ ДАННЫЕ ☒ Гиперемия ☒ Отек ☒ Нарушение функции при движении ☒ Боль при пальпации ☒ Боль при пассивном движении ☒ Боль при перкуссии ☐ Боль в прилежащих суставах при движении ☐ Локальная гипертермия ☒ Положительные нагрузочные пробы ☐ Деформация суставов		ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ Полный анализ крови <table> <tr> <td>Эритроциты, $10^{12}/л$</td> <td> 4,35 </td> <td>Сегментоядерные, %</td> <td> 50 </td> </tr> <tr> <td>Лейкоциты, $10^9/л$</td> <td> 13,0 </td> <td>Лимфоциты, %</td> <td> 24 </td> </tr> <tr> <td>Тромбоциты, $10^9/л$</td> <td> 215 </td> <td>Моноциты, %</td> <td> 9 </td> </tr> <tr> <td>Гемоглобин, г/л</td> <td> 125 </td> <td>Эозинофилы, %</td> <td> 1 </td> </tr> <tr> <td>СОЭ, мм/ч</td> <td> 16 </td> <td>Базофилы, %</td> <td> 1 </td> </tr> <tr> <td>Палочкоядерные, %</td> <td> 7 </td> <td>ТЭН</td> <td> </td> </tr> </table>		Эритроциты, $10^{12}/л$	4,35	Сегментоядерные, %	50	Лейкоциты, $10^9/л$	13,0	Лимфоциты, %	24	Тромбоциты, $10^9/л$	215	Моноциты, %	9	Гемоглобин, г/л	125	Эозинофилы, %	1	СОЭ, мм/ч	16	Базофилы, %	1	Палочкоядерные, %	7	ТЭН	
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,35	Сегментоядерные, %	50																								
Лейкоциты, $10^9/л$	13,0	Лимфоциты, %	24																								
Тромбоциты, $10^9/л$	215	Моноциты, %	9																								
Гемоглобин, г/л	125	Эозинофилы, %	1																								
СОЭ, мм/ч	16	Базофилы, %	1																								
Палочкоядерные, %	7	ТЭН																									
		Расчет новый ввод																									

Рисунок 3.17 – Интерфейс программы «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей»

Использование компьютерной программы для диагностики ОГО у детей имеет следующие существенные преимущества. После заполнения всех полей медицинским работником, компьютерная программа позволяет производить расчёты и выдает наиболее вероятный диагноз заболевания, сопровождающегося костно-суставным синдромом. Таким образом, снижается риск совершения диагностической ошибки. Также важным по нашему мнению положительным моментом использования программы является тот факт, что медицинский работник, заполняя поля программы, фиксирует и запоминает необходимый алгоритм диагностики ОГО. Фактор обучения также является положительной стороной программы и на наш взгляд позволяет повысить квалификацию медицинских работников первичного звена и как следствие улучшить диагностику ОГО у детей.

После заполнения всех полей интерфейса компьютерная программа позволяет производить расчет значений $d1$ и $d2$, проецирует на график эти значения и информирует о предполагаемом диагнозе (Рисунок 3.18).



Рисунок 3.18 – Интерфейс программы «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей»

По нашим расчетам чувствительность программы составила 82%, специфичность - 80%.

Нами был проведен сравнительный анализ результатов диагностики и лечения двух групп больных с ОГО. Полученные данные показали эффективность предложенной программы «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей». Выявлено, что в группе наблюдения количество больных ОГО госпитализированных в ранние сроки было выше (63,3%, $p < 0,05$). Также получены данные о том, что такие показатели как гнойно-септические осложнения (6,3%), переход в хроническую форму (5,3%) имели тенденцию к более низкой частоте регистрации в группе наблюдения. Средняя продолжительность лечения в группе наблюдения была достоверно ниже чем в группе сравнения и составила $18,4 \pm 1,5$ ($p < 0,05$), что представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Сравнительная оценка эффективности диагностики и лечения ОГО
в исследуемых группах

Критерий эффективности	Группа наблюдения (N = 30)	Группа сравнения (N = 32)
Ранняя госпитализация	63,3% (p<0,05)	37,5%
Гнойно-септические осложнения	6,3%	11,5%
Переход в хроническую форму (%)	5,3%	10,4%
Средняя продолжительность госпитализации, сут.	18,4 ± 1,5 (p<0,05)	20,9 ± 1,9

Также нами проведен анализ клинико-лабораторных показателей в исследуемых группах больных ОГО.

При анализе болевого синдрома в послеоперационном периоде выявлено, что у детей группы наблюдения болевой синдром купировался достоверно раньше (на 9 сутки, в группе сравнения на 11-13 сутки, p<0,01). При этом на 5 сутки после операции число детей группы наблюдения, имевших болевой синдром, составило 40% (в группе сравнения - 65%, p<0,01) (Рисунок 3.19).

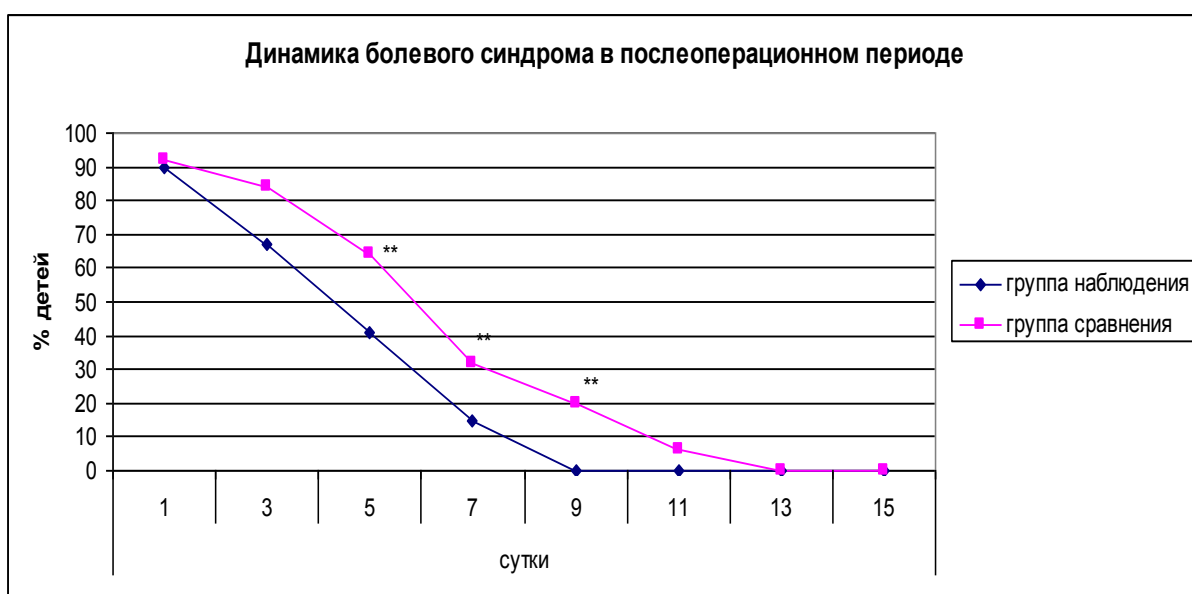


Рисунок 3.19. Динамика болевого синдрома в послеоперационном периоде

Отек мягких тканей в послеоперационном периоде у детей группы наблюдения на 3 сутки послеоперационного периода наблюдали у 22% обследованных (в группе сравнения 52%, $p<0,05$). На 5 сутки после операции в группе наблюдения данный симптом регистрировали у 4% больных (в группе сравнения 31%, $p<0,01$). У детей группы наблюдения на 7 сутки послеоперационного периода мы не отмечаем отек мягких тканей, в то время как в группе сравнения отек мягких тканей сохранялся до 9 суток (Рисунок 3.20).

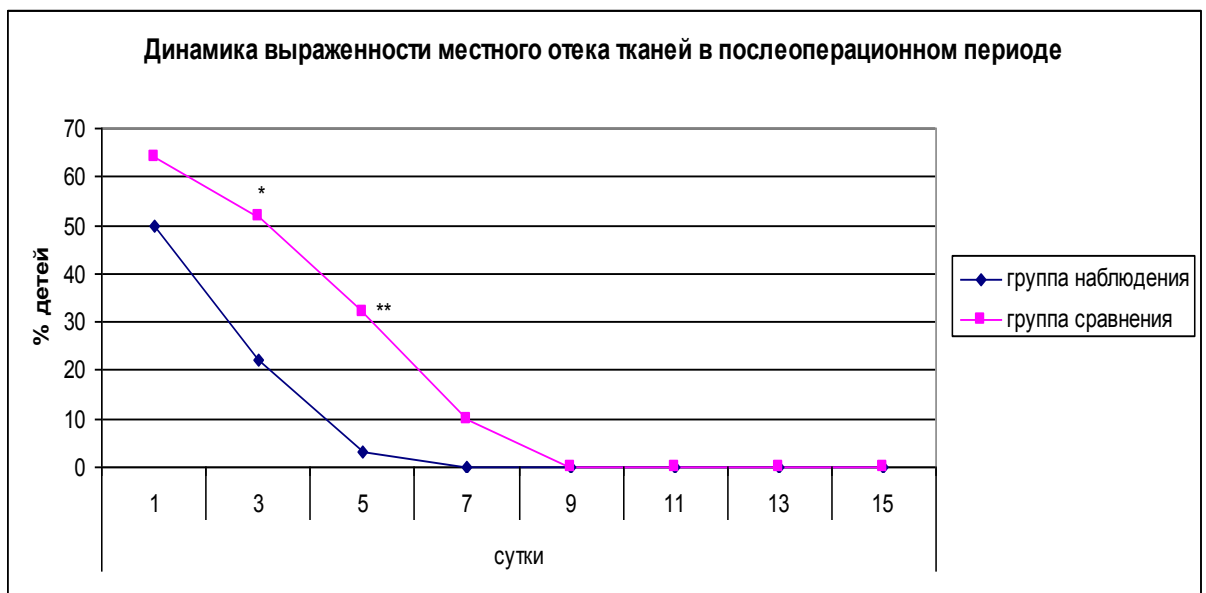


Рисунок 3.20 – Динамика выраженности местного отека в послеоперационном периоде

Местная гипертермия мягких тканей в области послеоперационных ран на 3 сутки после операции выявлена у 10% больных группы наблюдения, что было достоверно ниже показателей группы сравнения (29%, $p<0,01$). На 5 сутки послеоперационного периода местную гипертермию отмечали у 15% детей группы сравнения ($p<0,01$), в то время как в группе наблюдения данный симптом был купирован (Рисунок 3.21).



Рисунок 3.21 – Динамика выраженности местного отека в послеоперационном периоде

Общая гипертермия на 3 сутки после операции выявлена у 19% больных группы наблюдения, что было достоверно ниже показателей группы сравнения (36%, $p < 0,01$). На 5 сутки послеоперационного периода лихорадку отмечали у 20% детей группы сравнения ($p < 0,01$), в то время как в группе наблюдения повышение температуры тела не зафиксировано (Рисунок 3.22).

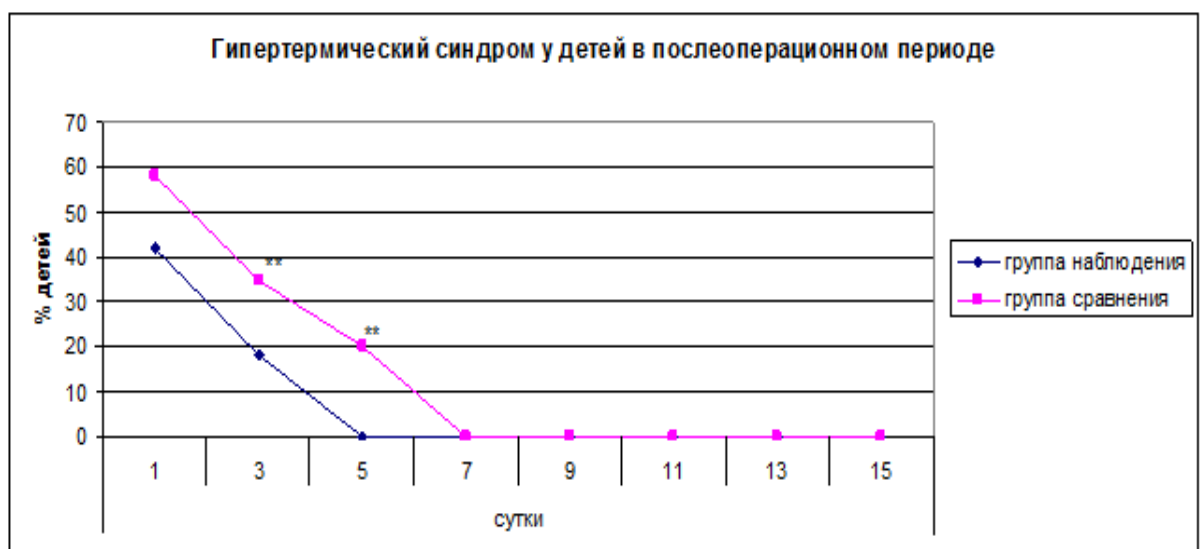


Рисунок 3.22 – Динамика гипертермического синдрома у детей в послеоперационном периоде

При оценке общего анализа крови выявлено, что у детей группы наблюдения и сравнения на 1 сутки после операции лейкоцитоз составил $19 \cdot 10^9/\text{л}$ и $20 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно. С 5 суток послеоперационного периода уровень лейкоцитов в группе наблюдения был достоверно ниже и равен $9 \cdot 10^9/\text{л}$, тогда как в группе сравнения данный показатель был $15 \cdot 10^9/\text{л}$. (Рисунок 3.23).

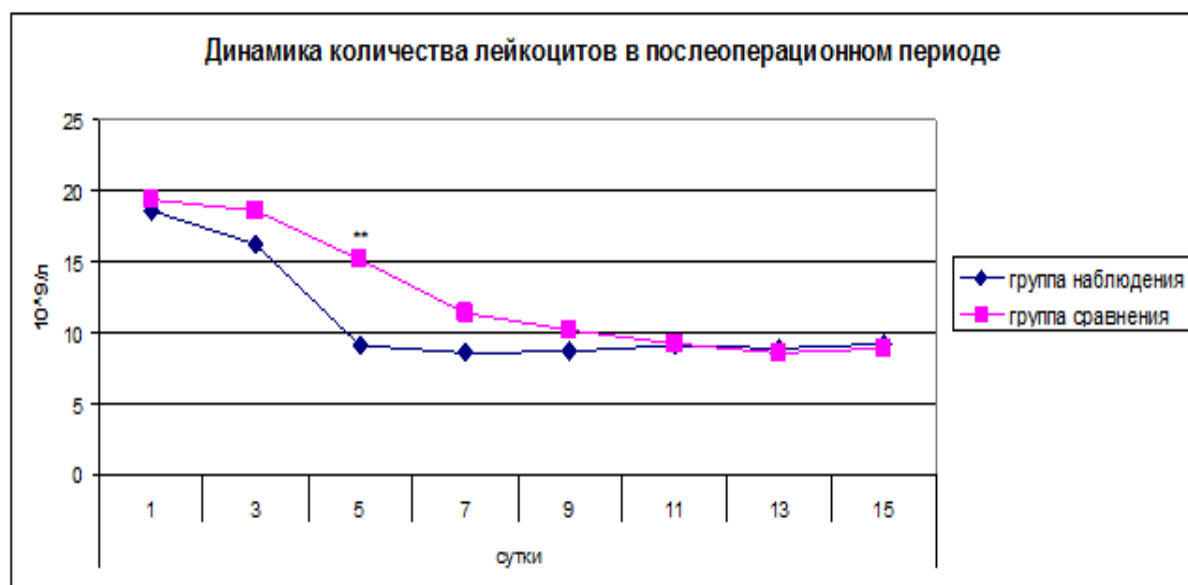


Рисунок 3.23 – Динамика количества лейкоцитов у детей в послеоперационном периоде

Таким образом, врачам первичного звена при обращении больных с костно-суставным синдромом рекомендуем оценивать все предлагаемые клиничко-лабораторные признаки, рассчитывать показатели d1 и d2, с использованием предложенного многомерного пространства, проводить дифференциальный диагноз и определять дальнейшую тактику.

Клинический пример.

Девочка К., 4 лет. История болезни №1390/1167

Заболевание началось с появления боли в области левого коленного сустава, повышения температуры тела до 39°C . На 4 сутки от начала заболевания перестала пользоваться конечностью, появился отек и гиперемия левой голени.

До госпитализации в хирургический стационар лечилась у ревматолога. На 9 сутки от начала заболевания обратилась в приемный покой детской хирургии, была госпитализирована. При поступлении в полном анализе крови лейкоцитоз $19 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ – 17 мм/ч, лейкоцитарная формула $\text{Э}_1\text{Б}_0\text{Н}_{102}\text{Н}_{\text{П}10}\text{Н}_{\text{С}65}\text{Л}_{25}\text{М}_6$. На рентгенограмме левой нижней конечности патологии не выявлено.

Учитывая анамнез, клинико-лабораторные данные, оперирована в экстренном порядке в день госпитализации.

Протокол операции: в проекции левой большеберцовой кости произведены разрезы в верхней, средней и нижней трети; густой гной выделился в рану (взяты на бактериологическое и бактериоскопическое исследование). В верхней и нижней трети введены иглы-шурупы (перед этим произведена трепанобиопсия ФОТ (фрезой для остеоперфорации-трепанобиопсии). По иглам – шурупам выделился густой гной. Вскрыт затек в верхней трети голени (выделился гной), через контрапертурный разрез введен резиновый дренаж. Произведена пункция левого коленного сустава, гноя не получено. Контроль гемостаза. Швы до дренажей.

В послеоперационном периоде получала антибактериальную, инфузионную, симптоматическую терапию, физиолечение. Левая нижняя конечность иммобилизована гипсовой лонгетой. Выписана с выздоровлением.

Клинический диагноз: острый гематогенный остеомиелит (ОГО) левой большеберцовой кости. Экстрamedулярная фаза. Локальная форма.

Катамнез составил 1 год. Послеоперационных осложнений и переход в хроническую форму заболевания не было.

3.4 Морфология костной ткани при остром гематогенном остеомиелите у детей

Морфологическое исследование костной ткани проведено у 12 детей.

При световой микроскопии строение компактной и губчатой кости сохранено. Однако между трабекулами губчатой кости уже имелись изменения соединительной ткани в виде отека и инфильтрации клетками воспалительного ряда – нейтрофилами и лимфоцитами. Кровеносные сосуды преимущественно микроциркуляторного русла в состоянии резкого расширения и переполнения кровью (Рисунок 3.24).

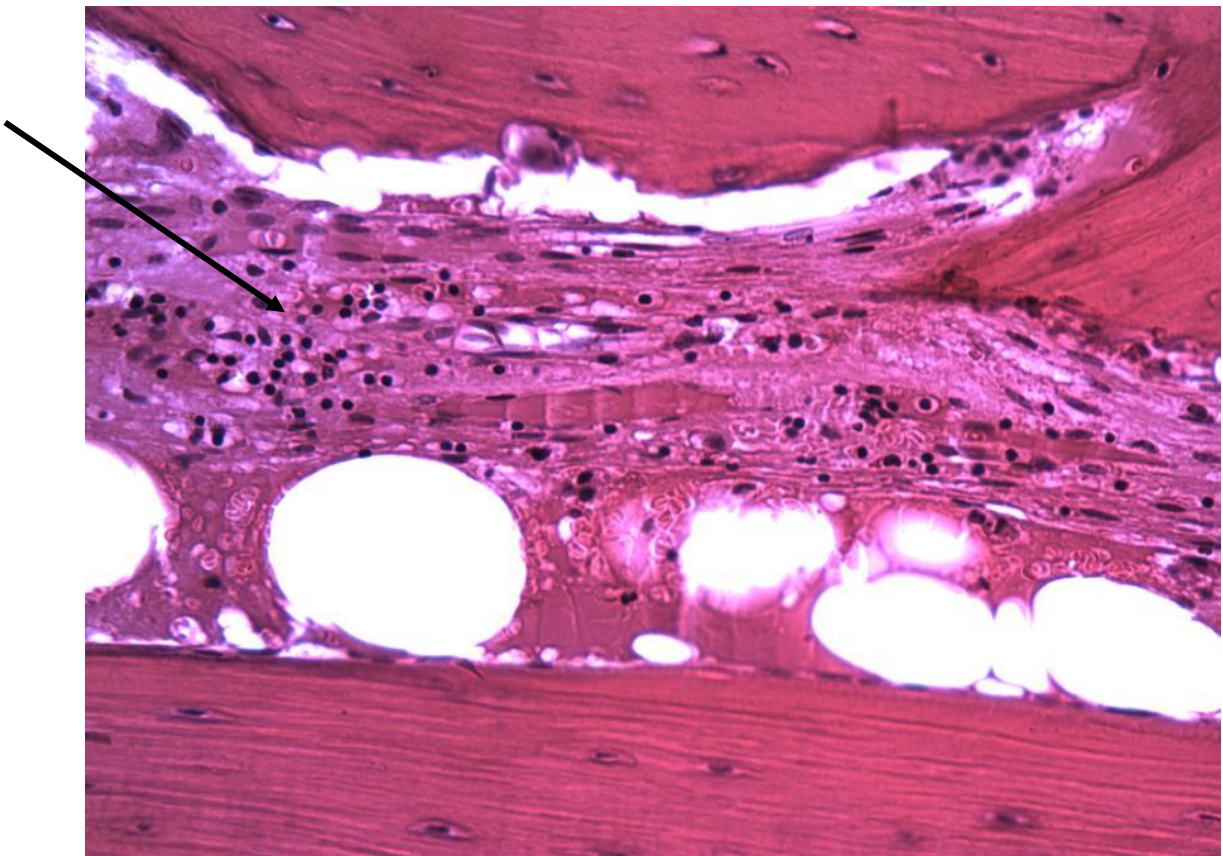


Рисунок 3.24 – Отек КМ и инфильтрация лейкоцитами. Световая микроскопия.

Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение x100

При окраске костной ткани пикрофуксином по ван Гизону волокнистые структуры в межбалочных пространствах с выраженным отеком (Рисунок 3.25).

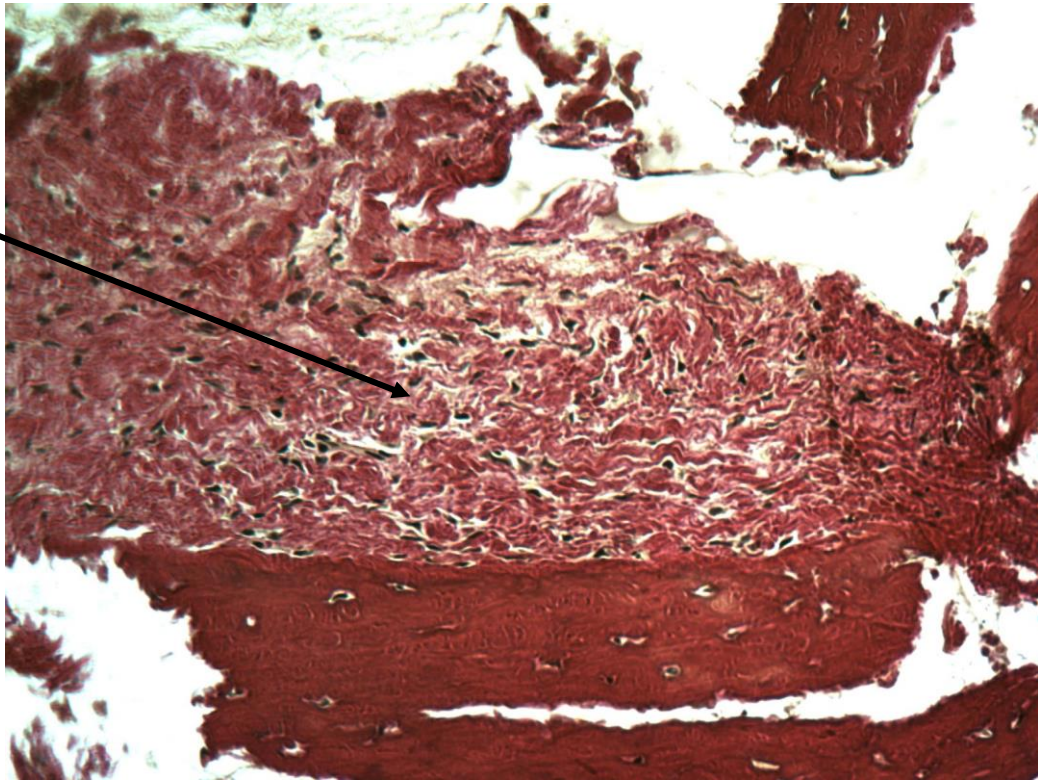


Рисунок 3.25 – Отек волокнистых структур в межбалочных пространствах. Окраска по ван Гизону. Световая микроскопия. Увеличение x100

В просвете гаверсовых каналов отчетливо регистрировались выраженный отек стромы и инфильтрация нейтрофилами и лимфоцитами (Рисунок 3.26 а и Рисунок 3.26 б).

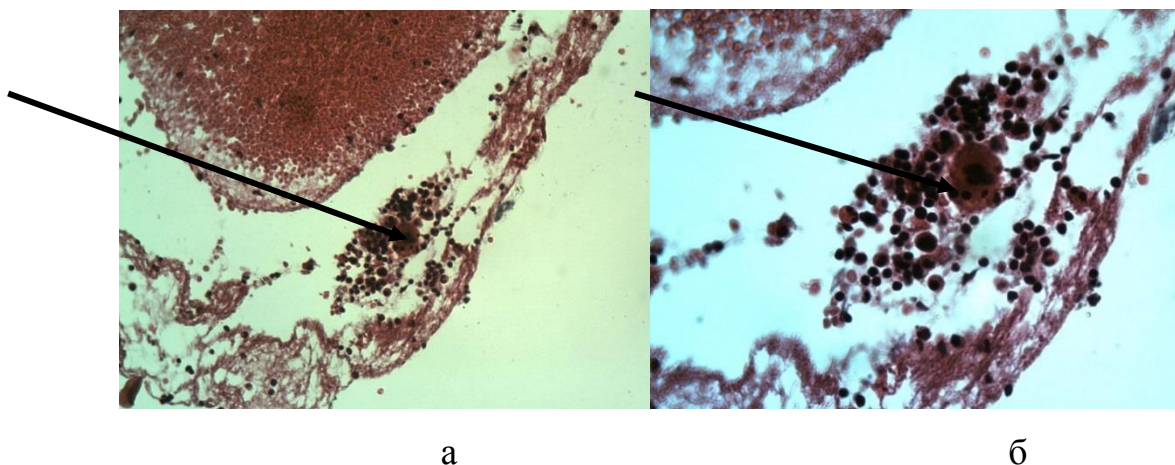


Рисунок 3.26 – Выраженный отек стромы и интенсивная инфильтрация нейтрофилами и лимфоцитами. Окраска – гематоксилин и эозин. Световая микроскопия. Увеличение: а – x100; б – x200.

Уже на ранних стадиях болезни начинали регистрироваться деструктивные изменения компактной костной ткани в виде ее лизиса по типу «тающего сахара» (Рисунок 3.27).

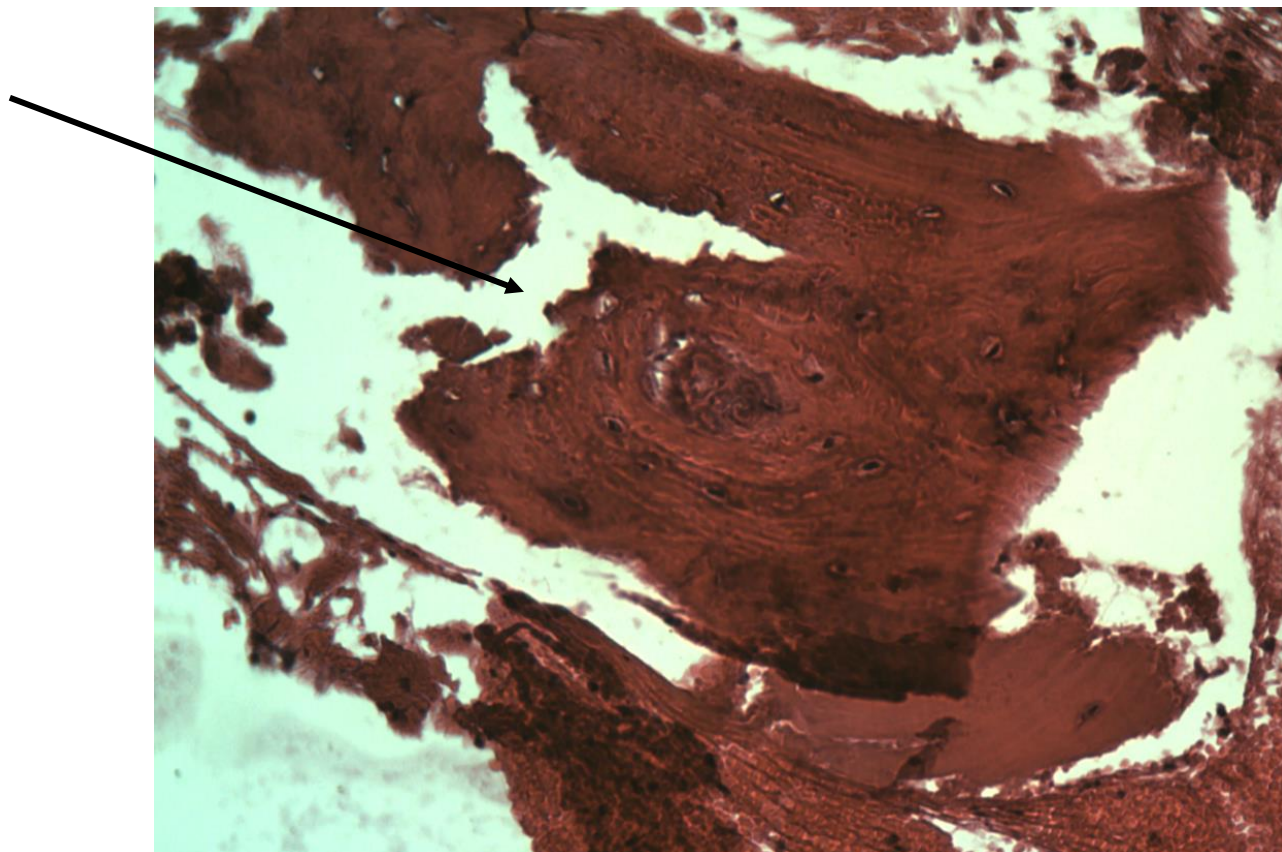


Рисунок 3.27 – Деструктивные изменения компактной костной ткани в виде ее лизиса по типу «тающего сахара». Световая микроскопия. Окраска - гематоксилин и эозин. Увеличение x200.

В просвете гаверсовых каналов отчетливо констатировались выраженный отек стромы и инфильтрация нейтрофилами и лимфоцитами (Рисунок 3.28).

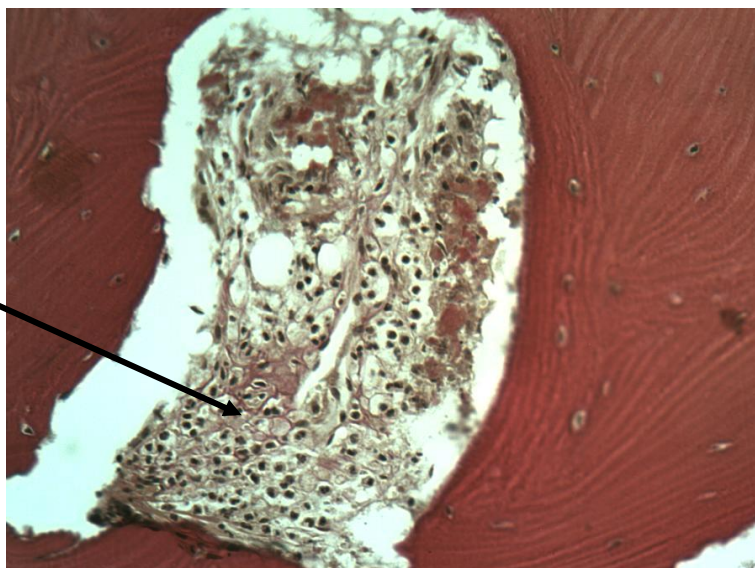


Рисунок 3.28 – В просвете гаверсовых каналов регистрируются выраженный отек стромы и инфильтрация нейтрофилами и лимфоцитами.

Световая микроскопия. Окраска ван Гизон. Увеличение x200.

Деструктивные изменения костной ткани хорошо визуализировались при окраске пикрофуксином в виде лизиса костных балок и выраженного отека стромы (Рисунок 3.29).

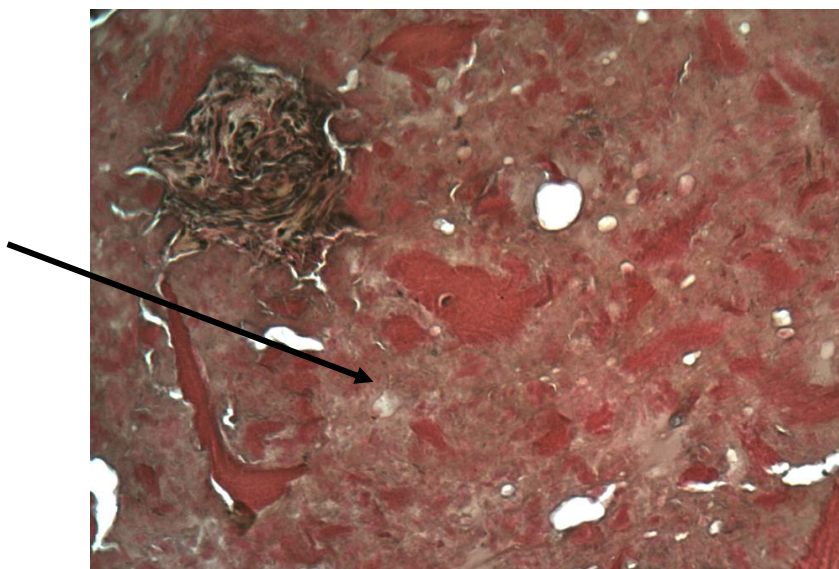


Рисунок 3.29 – Деструктивные изменения костной ткани в виде лизиса костных балок и выраженного отека стромы. Световая микроскопия. Окраска по ван Гизону. Увеличение x200.

При электронной микроскопии изменения регистрировали во всех компонентах костной ткани. Так, выявлен выраженный отек и набухание костного мозга с накоплением в межтрабекулярном пространстве однородных плотных масс белка. Кровеносные сосуды были резко расширены и переполнены форменными элементами крови (Рисунок 3.30).

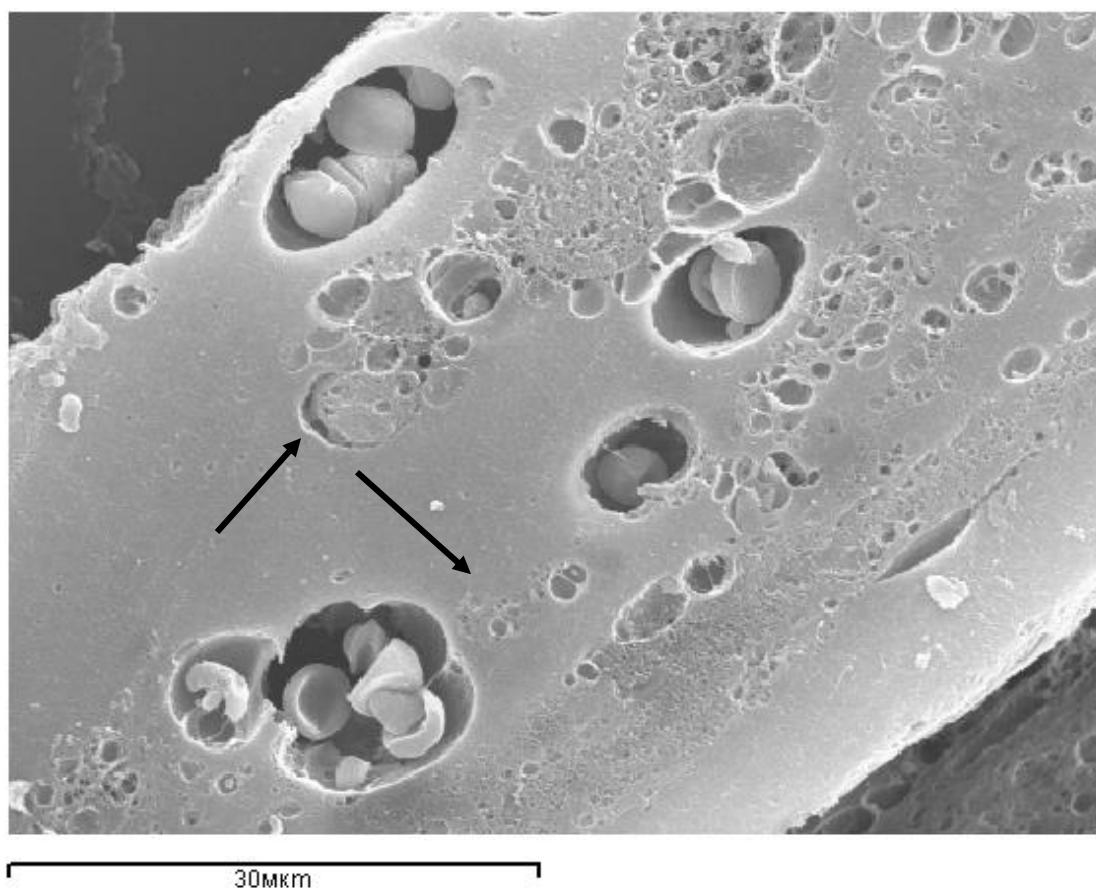


Рисунок 3.30 – Образование в межтрабекулярном пространстве однородных полупрозрачных плотных масс гиалина, напоминающих матрикс гиалинового хряща. Сканирующая электронная микроскопия. Увеличение x1500.

В строме костного мозга наблюдалось формирование очагов фибриноидного набухания (Рисунок 3.31).

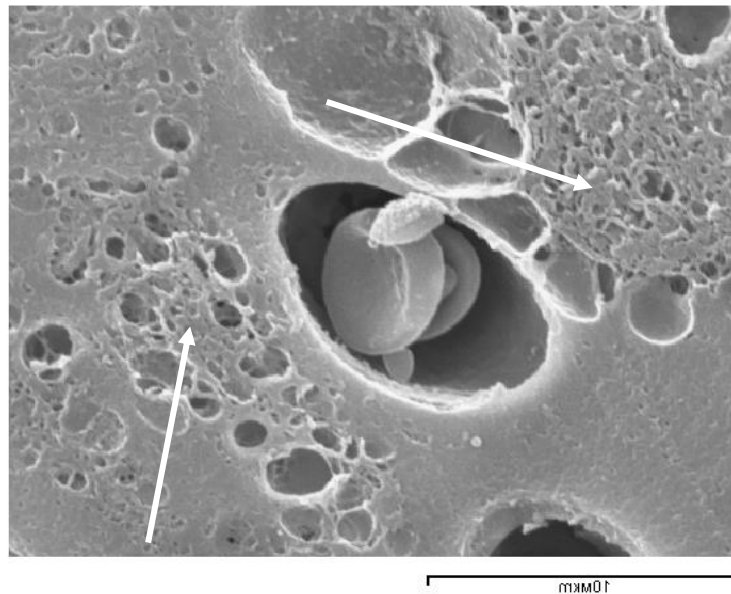


Рисунок 3.31 – Очаги фибриноидного набухания (показаны стрелками).

Сканирующая электронная микроскопия. Увеличение $\times 2000$.

Отчетливо выявлялась деструкция коллагеновых волокон, плазморрагия и формирование фибриноида в периваскулярных пространствах костного мозга (Рисунок 3.32).

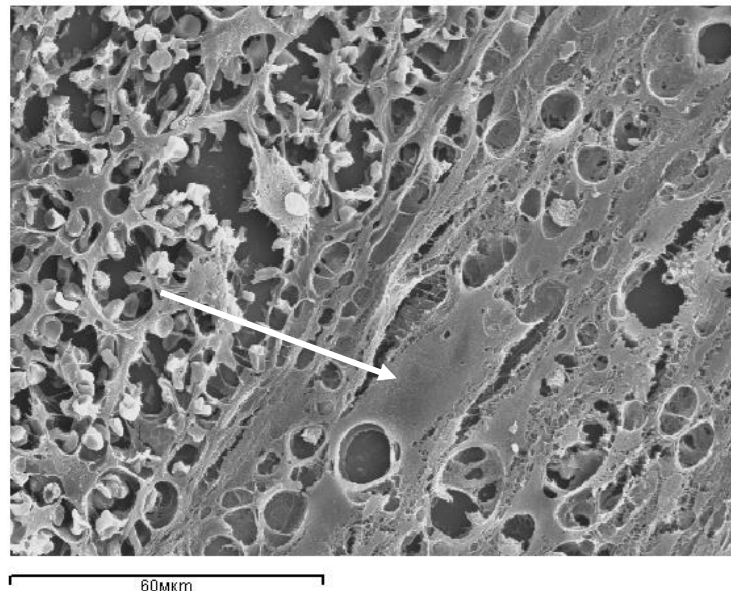


Рисунок 3.32 – Фибриноидное набухание соединительнотканых компонентов, лейкоцитарная инфильтрация красного костного мозга (стрелка). Сканирующая электронная микроскопия. Увеличение $\times 1500$.

В дальнейшем в гаверсовых каналах обнаруживали сосудисто-экссудативную реакцию в виде резкого расширения венул с краевым стоянием форменных элементов крови. Отдельные лейкоциты проникали через сосудистую стенку в окружающую ткань (лейкодиapedез). Все это приводило к накоплению в периваскулярном пространстве клеток воспалительного экссудата (Рисунок 3.33).

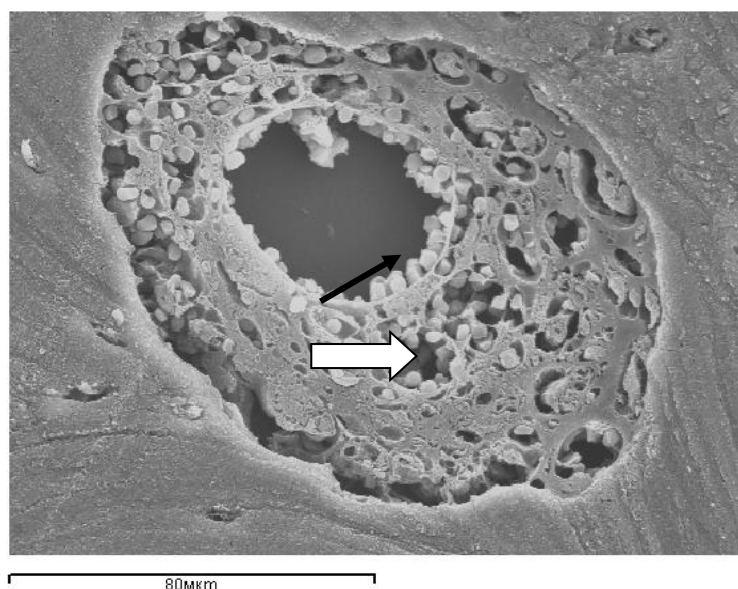


Рисунок 3.33 – Сосудисто-экссудативная и пролиферативная реакция в перифокальном очаге воспаления. Гаверсов канал развивающегося остеона компактного вещества кортикального слоя кости. Адгезия и краевое стояние эритроцитов и лейкоцитов в венуле (черная стрелка). Эмиграция лейкоцитов (лейкодиapedез) через стенку сосуда в периваскулярное пространство (белые стрелки). Сканирующая электронная микроскопия. Увеличение x2500.

На отдельных участках красного костного мозга были видны признаки начальной стадии альтерации. Синусоиды резко расширены, их стенки разрушены. Коллагеновые волокна стромы дезорганизованы, расщеплены на коллагеновые фибриллы, пространство между ними расширено, основное вещество пропитано белками плазмы по типу мукоидного набухания. Отмечали

выраженную клеточную реакцию, представленную скоплениями лимфоцитов, лейкоцитов, фибробластов и макрофагов (Рисунок 3.34).

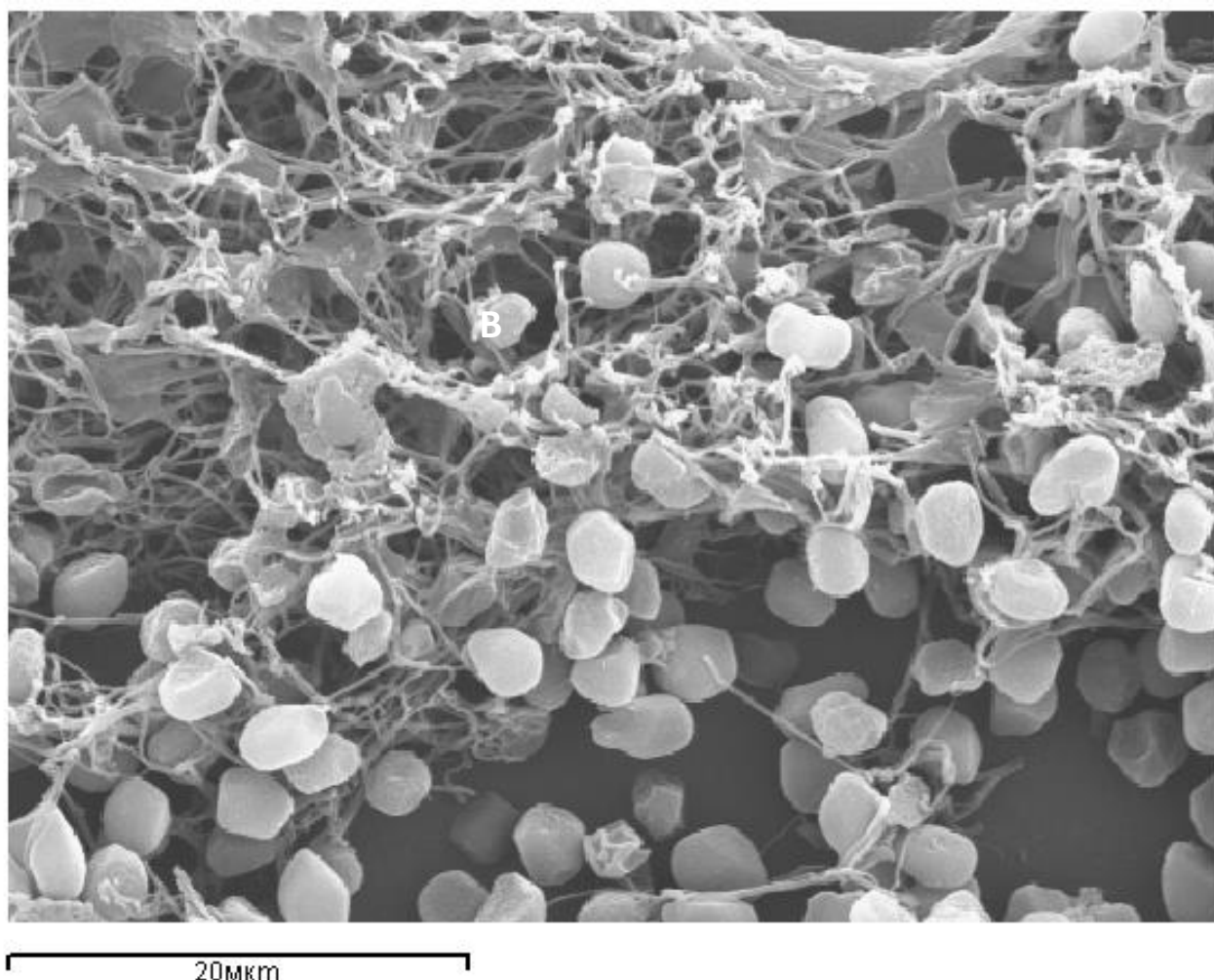


Рисунок 3.34 – Участки красного костного мозга с признаками начальной стадии дистрофии и альтерации. Среди расщепленных коллагеновых фибрилл видны скопления лимфоцитов, лейкоцитов, фибробластов и макрофагов.

Сканирующая электронная микроскопия. Увеличение x2500.

При сканирующей микроскопии кортикальной пластинки отмечали значительное сужение гаверсовых каналов и мозаичное строение пластинчатой костной ткани с хаотичным расположением костных пластинок (Рисунок 3.35).

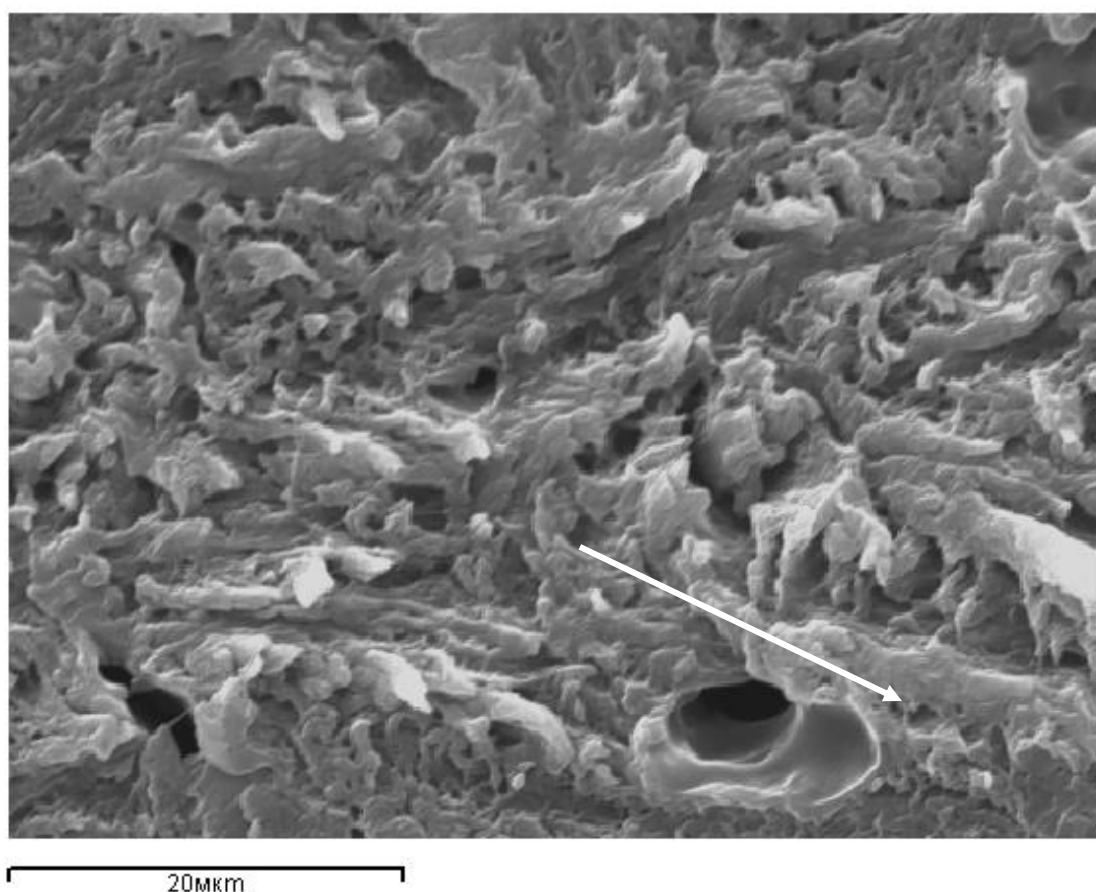


Рисунок 3.35 – Очаговое склерозирование компактного вещества кортикального слоя. Сужение гаверсовых каналов (показано стрелками), мозаичное строение пластинчатой костной ткани с хаотичным расположением костных пластинок. Сканирующая электронная микроскопия. Увеличение $\times 2500$.

Таким образом, уже с первых часов появления симптомов острого гематогенного остеомиелита регистрировали изменения в различных компонентах костной ткани. Они, прежде всего, формировались в соединительной ткани гаверсовых каналов и костномозговых полостей в виде деструктивных изменений, как стенок кровеносных сосудов, так и соединительнотканного каркаса в виде плазматического пропитывания вплоть до мукоидного и фибриноидного набухания. Развивающаяся сосудистая реакция приводила к паралитическому

расширению сосудов микроциркуляторного русла, формированию сладж-феномена и микротромбов. Деструкция стенок сосудов сопровождалась выпотеванием жидкой части крови, белков и форменных элементов крови в межуточную ткань, что знаменовало собой формирование экссудата. Компактная и губчатая кость также подвергалась серьезным изменениям. Она характеризовалась сужением просвета гаверсовых каналов с хаотичным расположением костных пластинок, а в губчатой кости начинался лизис костных балок.

В эксперименте убедительно показано, что в ранние стадии остеомиелита морфологические изменения начинались с кровеносных сосудов и заключались в формировании сладж-феномена эритроцитов в результате замедления кровотока, адгезии лейкоцитов к люминальной поверхности эндотелия, разобщении межэндотелиальных контактов, затем появлялся фибринозный, а затем и гнойный экссудат.

Методами световой и электронной микроскопии на основе изучения клинического материала подтверждены изменения, происходящие в костной ткани в ранние и последующие стадии остеомиелита. А именно, повышение проницаемости и разрушение стенок кровеносных сосудов сопровождалось выпотеванием жидкой части крови, белков и форменных элементов крови в межуточную ткань, что знаменовало собой формирование экссудата, приводившее к мукоидному и фибриноидному набуханию соединительнотканых компонентов кости, а затем к сужению просвета гаверсовых каналов с хаотичным расположением костных пластинок, а в губчатой кости началу лизиса костных балок.

При изучении минерального состава костной ткани на ранних стадиях экспериментального остеомиелита выявлено, что уже в течение вторых суток от начала опыта развивались процессы, характерные для деминерализации костной ткани.

3.5 Алгоритм диагностики острого гематогенного остеомиелита

В диагностике ОГО на догоспитальном этапе ведущую роль играют не столько обширные и глубокие знания семиотики болезни, но и что чрезвычайно важно «остеомиелитическая настороженность» врача первого контакта [25, 170, 175]. При малейших признаках или предположении на ОГО больной подлежит срочному направлению в хирургический стационар [24, 25, 47, 109, 125, 126]. Несмотря на развитие современных инструментальных методов диагностики, большое значение имеет подробно собранный анамнез и полноценное целенаправленное объективное исследование [25, 170, 175]. При сборе анамнеза важно обратить внимание на такие симптомы как боль, отек пораженной конечности, локальную гиперемию, повышение температуры, нарушение функции. Также имеют большое диагностическое значение такие анамнестические данные как: травма в анамнезе, ранее перенесенные острые респираторные, кишечные инфекции, переохлаждение. Необходимо обратить внимание на наличие гнойно-воспалительных очагов в других органах и стрептококковой инфекции в анамнезе. Объективное исследование следует проводить по классическим канонам физикальной диагностики [25, 42, 70, 175]. Из лабораторных методов диагностики наибольшее клиническое значение и доступность имеет общий анализ крови. Для повышения качества диагностики ОГО на догоспитальном этапе нами разработана и внедрена программа для дифференциальной диагностики костно-суставного синдрома у детей, которая позволяет проводить комплексный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных. Несмотря на позднее появление рентгенологических симптомов, для дифференциальной диагностики ОГО с заболеваниями сопровождающимися костно-суставным синдромом, считаем целесообразным проведение рентгенографии пораженного участка в двух проекциях при первичном обращении пациента. Наряду с рентгенологическим исследованием всем детям с костно-суставным синдромом и предположением на ОГО мы рекомендуем проведение ультразвукового исследования пораженной области

[103]. Метод ультразвуковой диагностики имеет большую информативность и позволяет выявить косвенные признаки ОГО на ранних стадиях заболевания у части больных. При ранней госпитализации в профильный хирургический стационар больного с предположением на ОГО большое значение на наш взгляд имеет интраоперационная диагностика, которая заключается в остеоперфорации с последующей остеотонометрией, экспресс – микроскопией содержимого костно-мозгового канала (170, 175). Мы настоятельно рекомендуем предварить и дополнить вышеперечисленные методы интраоперационной трепанобиопсией с последующим гистологическим подтверждением диагноза.

Разработанная и применяемая нами схема алгоритма диагностики острого гематогенного остеомиелита представлена на рисунке 3.36.



Рисунок 3.36 – Дифференциально-диагностический алгоритм диагностики острого гематогенного остеомиелита у детей

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый гематогенный остеомиелит у детей относится к числу наиболее тяжелых заболеваний, так как часто приводит к тяжелым осложнениям и переходу в хроническую форму заболевания [5, 13, 43, 127].

По-нашему мнению, остеомиелит правильнее рассматривать как неспецифический воспалительный процесс, начальные стадии которого характеризуются изменениями в кровеносных сосудах костного мозга, а также костной ткани.

Такое понимание патогенеза заболевания имеет принципиальное значение для практики: оно диктует необходимость ранней диагностики, срочной госпитализации, своевременного оперативного вмешательства [120, 135, 205].

В клинической части работы проведен анализ 62 наблюдений за больными с ОГО за период с 2006 по 2014 гг. По нашим данным в Удмуртской республике за последние 9 лет существенно выросло число больных дошкольного возраста, при этом доля подростков снизилась. Нами отмечен тот факт, что среди заболевших преобладают лица мужского пола. Мы связываем это с повышенной активностью мальчиков, большим количеством травм, переохлаждением, что приводит к сосудистым расстройствам в кости, которые играют чрезвычайно важную роль в патогенезе ОГО, являясь по сути пусковым моментом ОГО.

За исследуемый период мы отметили значительное преобладание локальной формы заболевания над септико-пиемической. Больных с токсической формой заболевания не было.

Нами выявлено, что первичный воспалительный очаг локализовался преимущественно в длинных трубчатых костях (80,6%). Чаще всего у детей были поражены бедренная (33,9%), большеберцовая (27,4%) и малоберцовые кости (12,9%).

Таким образом, в структуре заболеваемости ОГО в Удмуртской Республике следует отметить следующие особенности патоморфоза ОГО у детей:

превалирование лиц мужского пола, увеличение количества детей дошкольного возраста, более частое поражение длинных трубчатых костей, а также преобладание локальной формы заболевания.

В соответствии с поставленными целями и задачами работы нами разработан оригинальный способ получения модели остеомиелита у крольчат, заключающийся во введении в костно-мозговую полость экспериментальных животных взвеси золотистого стафилококка на ацетилированном коллагене [176]. Последний является обязательным компонентом в организме животных и человека. Использование коллагена было направлено, прежде всего, для задержки процессов фагоцитоза возбудителей болезни и локализации инфекционного процесса именно в определенном участке конкретной кости, чтобы не искать его по всему скелету животного. Это особенно важно для проведения морфологических исследований в первые часы болезни, когда локализация патологического очага должна быть заранее известной. Введение коллагена значительно сокращает число бактерий, необходимых для развития остеомиелита, что предотвращает развитие сепсиса у опытных животных, приводящего, как правило, к летальному исходу еще до развития локальных проявлений болезни.

Предложенная модель получения экспериментального остеомиелита проста в техническом исполнении, эффективна, так как позволила воспроизвести остеомиелит у 96,8% животных. Картина развития воспалительного процесса в кости соответствовала клиническому и морфологическому течению остеомиелита, наблюдаемому у большинства больных в стационаре. Знание точной локализации патологического процесса дало возможность провести клинические, лабораторные, биохимические, рентгенологические, морфологические и другие исследования.

Как показали наши исследования в течение первых минут эксперимента макроскопические изменения в костной ткани были минимальными. Регистрировали небольшой отек костного мозга и мелкие кровоизлияния в зоне трепанационного отверстия. При световой микроскопии в образцах костного мозга отмечены небольшие скопления эритроцитов. На этой же стадии

эксперимента в костной ткани обнаруживали тучные клетки с началом процесса дегрануляции. Одновременно регистрировали повышение проницаемости стенки сосудов, что проявлялось в появлении вакуолей в цитоплазме эндотелиоцитов. Уже в этот период наблюдали разобщение межэндотелиальных контактов, что в еще большей степени усиливало проницаемость сосудистой стенки. В последующие 6 часов нарастали сосудистые изменения, что приводило к расстройствам кровообращения в виде сладж-феномена и стазов в капиллярах костного мозга. Одновременно регистрировали краевое стояние нейтрофилов. Повышение сосудистой проницаемости приводило к выраженному отеку костного мозга уже к 12 часам эксперимента, при этом в отечной жидкости нарастало количество микробных тел. В последующие сроки нарастали деструктивные процессы в стенках сосудов. Так, при сканирующей электронной микроскопии хорошо видно истончение стенки сосуда и формирование широких эндотелиальных пор. К 24 часам эксперимента начинался процесс деструкции эндотелиоцитов, который проявлялся микроплазмацитозом. В эти же сроки в стенке кровеносных сосудов формировался фибриноидный некроз. Все это, в конце концов, сопровождалось появлением в костномозговом канале сначала серозного, а затем и фибринозного экссудата. К 3-м суткам эксперимента экссудат приобретал гнойный характер.

При исследовании материала полученного при интраоперационной остеоперфорации-трепанобиопсии у детей больных ОГО в ранние сроки заболевания были выявлены следующие патоморфологические изменения. Методом световой микроскопии выявлено, что строение компактной и губчатой кости сохранено. Однако между трабекулами губчатой кости уже имелись изменения соединительной ткани в виде отека и инфильтрации клетками воспалительного ряда – нейтрофилами и лимфоцитами. Кровеносные сосуды преимущественно микроциркуляторного русла были в состоянии резкого расширения и переполнения кровью. При окраске костной ткани пикрофуксином по ван Гизону волокнистые структуры в межбалочных пространствах с выраженным отеком. При изучении гаверсовых каналов в их просвете отчетливо

регистрировали выраженный отек стромы и инфильтрацию нейтрофилами и лимфоцитами. Уже на ранних стадиях болезни начинали регистрироваться деструктивные изменения компактной костной ткани в виде ее лизиса по типу «тающего сахара». В просвете гаверсовых каналов отчетливо констатировали выраженный отек стромы и инфильтрацию нейтрофилами и лимфоцитами. Деструктивные изменения костной ткани хорошо визуализировали при окраске пикрофуксином в виде лизиса костных балок и выраженного отека стромы.

При электронной микроскопии изменения регистрировали во всех компонентах костной ткани. Так, выявлен выраженный отек и набухание костного мозга с накоплением в межтрабекулярном пространстве однородных плотных масс белка. Кровеносные сосуды были резко расширены и переполнены форменными элементами крови. В строме костного мозга наблюдали формирование очагов фибриноидного набухания. Нами отчетливо выявлена деструкция коллагеновых волокон, плазморрагия и формирование фибриноида в периваскулярных пространствах костного мозга. В дальнейшем в гаверсовых каналах обнаруживали сосудисто-экссудативную реакцию в виде резкого расширения венул с краевым стоянием форменных элементов крови. Отдельные лейкоциты проникали через сосудистую стенку в окружающую ткань (лейкодиapedез). Все это приводило к накоплению в периваскулярном пространстве клеток воспалительного экссудата. На отдельных участках красного костного мозга были видны признаки начальной стадии альтерации. Синусоиды резко расширены, их стенки разрушены. Коллагеновые волокна стромы дезорганизованы, расщеплены на коллагеновые фибриллы, пространство между ними расширено, основное вещество пропитано белками плазмы по типу мукоидного набухания. Отмечали выраженную клеточную реакцию, представленную скоплениями лимфоцитов, лейкоцитов, фибробластов и макрофагов. При сканирующей микроскопии кортикальной пластинки отмечали значительное сужение гаверсовых каналов и мозаичное строение пластинчатой костной ткани с хаотичным расположением костных пластинок.

Исследование количественного содержания минеральных элементов костной ткани при экспериментальном остеомиелите позволило впервые получить новые данные о характере и направленности обменных процессов. Нами были изучены изменения концентрации основных микроэлементов костной ткани методом электронно-зондового микроанализа. Исследовали концентрацию натрия, магния, кремния, фосфора, серы, калия, кальция. Особенное внимание уделили динамике содержания кальция и фосфора, которые входят в состав гидроксиапатита костной ткани, придающего кости твердость и прочность. На ранних стадиях экспериментального остеомиелита выявлено изменение концентрации основных элементов костной ткани, которые носили разнонаправленный характер. В течение первых 72 часов эксперимента регистрировали изменения элементного состава костной ткани, отражающие реминерализацию, что, по нашему мнению, носит адаптационный характер. В период после 72 часов от начала опыта развивались процессы, характерные для деминерализации костной ткани, что следует учитывать в проведении медикаментозной терапии.

По данным литературы и собственным клиническим наблюдениям можем утверждать, что успех лечения детей с ОГО во многом определяется своевременной диагностикой болезни. В постановке диагноза ОГО решающую роль придавали тщательно собранному анамнезу и целенаправленному физикальному исследованию ребенка, позволяющему выявить общие и местные проявления болезни [25, 47, 109, 175].

Ранняя диагностика острого гематогенного остеомиелита и дифференциальная диагностика с другими заболеваниями на наш взгляд остается актуальной и в настоящее время. Отчетливо прослеживается зависимость между временем от начала заболевания и хирургическим лечением с одной стороны, и количеством осложнений и тяжестью послеоперационного периода с другой [120, 175].

Учитывая прямую зависимость ранней диагностики ОГО и исходов лечения, мы считаем, что ранний диагноз ОГО – это диагностика заболевания в первые часы начинающегося острого воспалительного процесса.

Несмотря на большое количество инструментальных методов диагностики ОГО, большинство из них малодоступны для большинства лечебных учреждений и не получили широкого распространения. На сегодняшний день практически нет информативных, достоверных и доступных методов ранней диагностики, которые можно было бы использовать на самых ранних этапах обращения и госпитализации больных.

В экспериментальной части нашего исследования доказано, что начальные стадии воспалительного процесса регистрировались в микроциркуляторном русле. Также выявлено, что в течение первых 72 часов эксперимента регистрировали изменения минерального состава костной ткани, отражающие реминерализацию, что, по нашему мнению, носит адаптационный характер. В период после 72 часов от начала опыта развивались процессы, характерные для деминерализации костной ткани.

Для улучшения диагностики ОГО, особенно на догоспитальном этапе, нами разработана компьютерная программа «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей», на которую получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, выданное Федеральной службой по интеллектуальной собственности №2015661449 «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей» от 28.10.2015. При разработке этой программы были изучены клинико-лабораторные показатели заболеваний сопровождающихся костно-суставным синдромом – острый гематогенный остеомиелит, ювенильный ревматоидный артрит, реактивный артрит, ушиб мягких тканей. Статистическим методом дискриминантного анализа получены показатели, которые достоверно отличают одно заболевание от другого. Разработан алгоритм работы и интерфейс программы. Программа была внедрена в лечебные учреждения Удмуртии и г. Ижевска, оказывающие медицинскую помощь детскому населению. Таким образом, в хирургический стационар БУЗ УР

РДКБ МЗ УР г. Ижевска стали поступать дети, у которых в диагностике была применена эта программа и без нее. Сформировано две группы больных: группа наблюдения – дети, госпитализированные с использованием программы «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей», группа сравнения - дети, госпитализированные без использования программы. Проведен анализ результатов диагностики и лечения детей этих 2 групп. Чрезвычайно важно, что в результате анализа полученных данных выявлено увеличение числа детей из группы наблюдения госпитализированных в первые 3 дня от начала заболевания было выше, а количество осложнений меньше, длительность госпитализации короче. Таким образом, показано, что ранняя диагностика, скорейшая госпитализация в профильный хирургический стационар улучшают результаты лечения.

Разработанная программа помимо диагностической выполняет познавательную и учебную функцию. Чрезвычайно важно, что в процессе заполнения интерфейса программы медицинский работник задумывается над тем, какие заболевания имеют похожие клинические симптомы. К тому же отмечая определенные пункты в интерфейсе программы, медицинский работник вынужден активно определить эти симптомы у пациента с предположением на ОГО. Постоянное использование программы приводит к пониманию медицинскими работниками симптомов необходимых для диагностики ОГО, что повышает квалификацию медперсонала. Таким образом, использование программы является своеобразным алгоритмом диагностики ОГО. Важно что использование программы не требует много времени и занимает не более 3 минут. Компьютерная программа «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей» не требует специального дорогостоящего оборудования, совместима со стандартным программным обеспечением компьютеров ЛПУ. Постоянное использование этой программы медицинскими работниками любой специальности имеет образовательный компонент, способствует более качественному обследованию детей с предположением на ОГО. После заполнения всех пунктов, программа выдает результат о наиболее вероятном диагнозе

пациента и рекомендацию направить его в профильное лечебное учреждение. Необходимо отметить, что использование программы повышает вероятность установления ОГО у детей и максимально раннее направление в профильный хирургический стационар.

Для улучшения качества диагностики ОГО на госпитальном этапе, а также исходя из принципов доказательной медицины, нами было разработано и внедрено в практику «Устройство для остеоперфорации» для проведения интраоперационной остеоперфорации-трепанобиопсии (патент Российской Федерации на полезную модель «Устройство для остеоперфорации» №176629 от 24.01.2018). Предложенное нами устройство для остеоперфорации органично дополняет общераспространенную классическую остеоперфорацию. Данная методика особенно актуальна при ранней диагностике ОГО, когда воспалительный процесс локализуется в костно-мозговом канале и воспалительный экссудат еще не приобрел гнойный характер. Во время диагностической и лечебной остеоперфорации производили забор костной ткани для последующего гистологического исследования и гистологической верификации диагноза. В результате применения устройства для остеоперфорации нами был подтвержден диагноз «Острый гематогенный остеомиелит» у 91,7% оперированных детей.

Трепанобиоптаты костной ткани детей оперированных по поводу ОГО и полученные при использовании устройства для остеоперфорации исследовали методом световой и электронной микроскопии. Отметим, что информацию о применении методики электронной микроскопии для изучения костной-ткани детей больных ОГО в ранние сроки в доступной нам литературе мы не встретили. В результате гистологического исследования мы выявили, что в костной ткани в ранние сроки ОГО наблюдался лейкодиапедез в периваскулярное пространство, лейкоцитарная инфильтрация красного костного мозга, альтерация и дистрофия красного костного мозга, фибриноидное набухание соединительнотканых компонентов костной ткани. Полагаем, что полученная нами информация расширяет представление врачей-патоморфологов о ранних гистологических

проявлениях ОГО у детей и, в конечном итоге, позволяет верифицировать диагноз ОГО на ранних стадиях.

ВЫВОДЫ

1. В результате разработки и внедрения в практику новых методов диагностики увеличилось на 25,8% ($p \leq 0,05$) количество детей с ОГО госпитализированных в ранние сроки, уменьшилось количество гнойно-септических осложнений с $11,5 \pm 5,6\%$ до $6,3 \pm 4,4\%$, снизился переход ОГО в хронический с $10,4\% \pm 5,3\%$ до $5,3 \pm 4,0\%$.

2. В течение первых трех суток экспериментального остеомиелита наблюдалось прогрессирующее воспаление в костномозговом канале, которое сопровождалось активацией процессов реминерализации костной ткани, после 3 суток - деструкцией остеонов, остеоллизисом, деминерализацией костной ткани.

3. Разработанная компьютерная программа «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома у детей», позволила повысить раннюю госпитализацию детей в хирургический стационар с $37,5 \pm 8,5\%$ до $63,3 \pm 8,7\%$ ($p \leq 0,05$).

4. Морфологическое исследование костной ткани, полученной с помощью устройства для остеоперфорации-трепанобиопсии, позволило верифицировать диагноз острого гематогенного остеомиелита у детей, провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями в $91,7 \pm 8,3\%$ случаев.

5. Гистологическая картина ОГО у детей на ранних стадиях заболевания характеризовалась лейкодиапедезом в периваскулярное пространство, лейкоцитарной инфильтрацией красного костного мозга, альтерацией и дистрофией красного костного мозга, фибриноидным набуханием соединительнотканых компонентов костной ткани.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике и дифференциальной диагностике ОГО с другими заболеваниями, сопровождающимися костно-суставным синдромом, рекомендуем использовать компьютерную программу «Дифференциальный диагноз костно-суставного синдрома».

2. При хирургическом лечении детей с острым гематогенным остеомиелитом в интрамедуллярную стадию заболевания, рекомендуем использовать устройство для остеоперфорации и выполнять биопсию костной ткани.

3. Диагноз ОГО необходимо подтверждать результатами гистологического исследования биоптатов костной ткани.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДКРО РКДЦ – детское кардио-ревматологическое отделение Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР»

ДТОАПО – детское травматолого-ортопедическое амбулаторно-поликлиническое отделение Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Детская городская клиническая поликлиника №2 Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики»

УЗИ – ультразвуковое исследование

СРБ – С – реактивный белок

МЦР – микроциркуляторное русло

ОГО – острый гематогенный остеомиелит

РДКБ – Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики "Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики"

СМП – скорая медицинская помощь

ФОТ – фреза для остеоперфорации-трепанобиопсии

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЦРБ – центральная районная больница

МРТ – магнитно-резонансная томография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, Ю. К. Остеомиелит у недоношенных детей / Ю. К. Абаев, В. А. Кепеть, Н. И. Телятицкий // Детская хирургия. – 2008. – № 2. – С. 39-43.
2. Акжигитов, Г. Н. Гематогенный остеомиелит / Г. Н. Акжигитов, Я. Б. Юдин. – Москва : Медицина, 1998. – 288 с.
3. Аллаберганов, К. А. Применение низкоэнергетического лазерного излучения и региональной лимфатической антибиотикотерапии в комплексном лечении острого гематогенного остеомиелита у детей : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / Аллаберганов Кадам Аллаярович. – Ташкент, 1999. – 164 с.
4. Анализ лечения больных остеомиелитом / С. Л. Дручкова, О. П. Максимова, Е. И. Яцеева [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 88-89.
5. Анализ лечения больных с острым гематогенным остеомиелитом / Л. А. Вакуленко, А. М. Сударев, С. В. Арестова [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 47-48.
6. Арестова, С. В. Особенности диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита у детей первых месяцев жизни : автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.35 / Арестова Светлана Васильевна. – Москва, 2005. – 32 с.
7. Аринчин, В. Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей при остром гематогенном остеомиелите / В. Н. Аринчин, В. А. Катько // Здоровоохранение Беларуси. – 1982. – № 5. – С. 18-21.
8. Аринчин, В. Н. Эндогенная интоксикация у детей с гнойно-воспалительными заболеваниями / В. Н. Аринчин, В. А. Катько, В. В. Дмитриев // Материалы юбилейной конференции к 100-летию со дня рождения С.Д. Терновского, 1-2 октября 1996 г. – Москва, 1996. – С. 7-8.

9. Аспирационное дренирование и морфологический контроль хронического очага остеомиелита у детей / А. А. Цыбин, А. Е. Машков, Ш. Р. Султонов [и др.] // Детская хирургия. – 2015. – Т. 19, № 5. – С. 41-46.
10. Афанасьева, Ю. И. Гистология, эмбриология, цитология : учебник. – 6-ое изд., перераб. и доп. / Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юрина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 800 с. : ил.
11. Ахмедов, М. А. Лечение гнойного перикардита при гематогенном остеомиелите у детей / М. А. Ахмедов, Л. А. Клименко, А. У. Рахимов // Хирургия. – 1982. – №4. – С. 50-53.
12. Баиров, Г. А. Гнойная хирургия детей / Г. А. Баиров, Л. М. Рошаль. – Ленинград : Медицина, Ленингр. отд-ние, 1991. – 267 с.
13. Барская, М.А. Особенности диагностики и лечения тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью, обусловленной острым гематогенным остеомиелитом / М.А. Барская, А.И. Кузьмин, А.Г. Мунин // Остеомиелит у детей: тез. докл. Рос. симп. по дет. хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – С. 21-22.
14. Барская, М. А. Комплексная программа диагностики и лечения гнойной хирургической инфекции у детей : автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.35 / Барская Маргарита Александровна. – Уфа, 2000. – 29 с.
15. Бартл, Райнер. Остеопороз. Профилактика, диагностика, лечение. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 288 с.
16. Беляев, М. К. Клиническая картина эпифизарного остеомиелита в детском возрасте // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – №1. – С. 88-90.
17. Беляева, И. П. Ранняя эхографическая диагностика у детей / И. П. Беляева, И. А. Беркаусова // Остеомиелит у детей: тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск. – 2006 – Ч. I. – С. 31-32.
18. Берченко, Г. Н. Остеомиелит / Г. Н. Берченко // Патологическая анатомия : нац. руководство. – Москва : ГЭОТАР, 2013. – С. 881-882.

19. Бойчук, Н. В. Гистология, эмбриология, цитология : учебник / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 928 с.
20. Бондаренко, Н. М. Рентгенологическое исследование при остеомиелите у детей на опыте отделения лучевой диагностики / Н. М. Бондаренко, К. А. Калинин // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 38-39.
21. Бондарь, Б. М. Дифференциальная диагностика острого гематогенного остеомиелита у детей в ранние сроки заболевания / Б. М. Бондарь, В. В. Горячев // Вестник Винницкого Национального медицинского университета. – 2007. – № 11 (1/2). – С. 292-293.
22. Бордиян, С. Г. Дифференциально-диагностические критерии острого гематогенного остеомиелита костей, формирующих тазобедренный сустав, и реактивного артрита тазобедренного сустава / С. Г. Бордиян, И. В. Бабикова // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 36-37.
23. Бургутов, М. Д. Диагностика и хирургическое лечение септикопиемической формы острого гематогенного остеомиелита у детей : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / Бургутов Мухаммад Джаилилович. – Самарканд, 2011. – 150 с.
24. Бушмелев, В. А. Организация помощи больным острым гематогенным остеомиелитом в Удмуртской республике / В. А. Бушмелев, Н. С. Стрелков // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 39-41.
25. Бушмелев, В. А. Острый гематогенный остеомиелит у детей : учеб. пособие. – Ижевск, 2004. – 100 с.
26. Бушмелев, В. А. Хирургические доступы и заживление операционных ран у детей / В. А. Бушмелев, Н. С. Стрелков. – Ижевск, 1993. – 193 с.
27. Венгеровский, И. С. Остеомиелит у детей. — Москва : Медицина, 1964. – 271 с.

28. Влияние кальций-фосфатного покрытия спиц на процессы минерализации и активность остеогенеза при чрескостном дистракционном остеосинтезе / В. И. Шевцов, Ю. М. Ирьянов, Н. В. Петровская [и др.] // Морфологические ведомости. – 2008. Т. 1, № 3-4. – С. 231-234.

29. Возможности цитологического метода исследования в контроле и прогнозировании регенерации костной ткани при комплексном лечении остеомиелита / Н. М. Захарова, А. А. Цыбин, А. Е. Машков [и др.] // Детская хирургия. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 36-40.

30. Возможности эхографии в ранней диагностике острого гематогенного остеомиелита у детей / О. А. Беляева, В. И. Петлах, А. К. Коновалов [и др.] // Остеомиелит у детей: тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 30-31.

31. Ворыпин, Д. М. Множественный гематогенный остеомиелит у детей / Д. М. Ворыпин, В. А. Кудрявцев, А. В. Буторина // Вестник хирургии. – 1984. – № 12. – С. 67-69.

32. Гаркавенко, Ю. Е. Морфологическая оценка последствий гематогенного остеомиелита у детей / Ю. Е. Гаркавенко, И. Н. Красногорский // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 3 (65). – С. 27-34.

33. Гаркавенко, Ю. Е. Особенности восстановительного лечения детей и подростков с последствиями перенесенного острого гематогенного остеомиелита проксимального метаэпифиза бедренной кости / Ю. Е. Гаркавенко, А. П. Поздеев // Диагностика и лечение гематогенного остеомиелита : тез. докл. – Ижевск, 2000. – С. 178-181.

34. Герасимов, А. Н. Медицинская статистика. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. – 480 с.

35. Гисак, С. Н. Новые технологии в диагностике и лечении некоторых хирургических заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей / С. Н. Гисак, В. И. Руднев, В. В. Триф // Материалы юбилейной конференции к 100-летию со дня рождения С. Д. Терновского, Москва, 1-2 октября 1996. – Москва, 1996. – С. 27.

36. Гнойный перикардит у детей с септикопиемической формой острого гематогенного остеомиелита / А. М. Шамсиев, Д. О. Атакулов, Н. Р. Мамуров [и др.] // Пятая ежегодная Московская конференция «Гнойно-септические заболевания у детей» с участием регионов России и стран СНГ. – Москва 2009. – С. 206-207.

37. Грибкова, С. Ф. Клинико-статистический анализ и оценка состояния медицинской помощи детям с гематогенным остеомиелитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33 / Грибкова Светлана Федоровна. – Санкт-Петербург, 2005. – 23 с.

38. Григоровский, В. В. Аспекты патоморфологии и номенклатуры современной классификации неспецифических остеомиелитов // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 3 (592). – С. 77-87.

39. Григоровський, В. В. Патологічна анатомія, питання термінології та гістологічної диференційної діагностики неспецифічних остеомієлітів // Патологія. – 2007 – № 1. – С. 4–11.

40. Гринев, М. В. Остеомиелит. – Ленинград : Медицина, 1977. – 152 с.

41. Громова, О. А. Кальций и его синергисты в поддержек структуры соединительной и костной ткани / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, О.А. Лиманова <https://www.lvrach.ru/2014/05/15435966/>

42. Губергриц, А. Я. Непосредственное исследование больного. Курс физикальной диагностики. – 3-е изд. – Ижевск : Удмуртия, 1996. – 332 с.

43. Губов, Ю. П. Профилактика хронизации первичного острого гематогенного остеомиелита у детей / Ю. П. Губов, Ю. Ф. Бландинский, В. Н. Гогин // Остеомиелит у детей: тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 75-76.

44. Губов, Ю. П. Современные аспекты острого гематогенного остеомиелита у детей : автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.00.35 / Губов Юрий Прокопьевич. – Москва, 1984. – 30 с.

45. Гумеров, А. А. Магнитнорезонансная томография и артроскопия в диагностике и лечении гнойного артрита у детей / А. А. Гумеров, А. А. Абзалилов

// Остеомиелит у детей: тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 2. – С.30-31.

46. Дерижанов, С. М. Патологическая анатомия и патогенез остеомиелита. – Смоленск, 1940. – 180 с.

47. Детская хирургия: учебник / М. П. Разин, С. В. Минаев, И. А. Турабов, [и др.]. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 688 с.: ил.

48. Джураев, А. А. Разработка новых методов диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.35 / Джураев Алишер Анарбаевич. – Ташкент, 1997. – 22 с.

49. Диагностическая ценность некоторых клинико-биохимических показателей при остром гематогенном остеомиелите у новорожденных и детей до 3 месяцев / Е. Гудумак, А. Малай, В. Бабуч [и др.] // Остеомиелит у детей: тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 78-80.

50. Дикова, А. А. Остеомиелит у детей / А. А. Дикова, О. Я. Копосов. – Горький : Волго-Вятское кн. изд-во, 1974. – 320 с.

51. Дохолян, Г. М. Обрывной тип течения острого гематогенного остеомиелита трубчатых костей / Г. М. Дохолян, Э. А. Соломина // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 87-88.

52. Егоров, Л. М. Дезинтоксикационная иммунотерапия детей с гнойно-хирургическими заболеваниями / Л. М. Егоров, М. В. Мешков, О. Н. Наковкин // Сборник научных трудов. – Москва, 1993. – С.92-96.

53. Ерохин, А. Н. Особенности микроэлементного состава костной ткани при чрескостном дистракционном остеосинтезе методом Илизарова в условиях высокогорья (экспериментальное исследование) / А. Н. Ерохин, Б. Д. Исаков, А. Н. Накоскин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 119-123.

54. Железнов, А. С. К вопросу о хирургической тактике при остром гематогенном остеомиелите у детей раннего возраста / А. С. Железнов, Ю. П.

Бирюков, Г. Б. Батанов // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. 1. – С. 100-101.

55. Клиническая химия в диагностике и лечении / Дж. Ф. Зилва, П.Р. Пэннелл. – Москва: Медицина, 1988. – 527 с.

56. Значение внутрикостного давления в диагностике и раннее оперативное вмешательство при остром гематогенном остеомиелите у детей / Э. И. Петухов, В. А. Саввина, М. В. Стройков [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. 1. – С. 194 -196.

57. Ирьянов, Ю. М. Влияние гамма-излучения на минерализацию длинных трубчатых костей у крыс / Ю.М. Ирьянов, Т. Ю. Ирьянова // Морфологические ведомости. 2005. – № 3-4. – С. 38-40.

58. Ирьянов, Ю. М. Заживление перелома в условиях интрамедуллярного введения спиц с покрытием из гидроксиапатита / Ю. М. Ирьянов, Н. А. Кирьянов, А. В. Попков // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, № 7-8. – С. 127-132.

59. Ирьянов, Ю. М. Направленный остеогенез при имплантации в полостной дефект кости сетчатых конструкций из никелида титана // Ю. М. Ирьянов, О. В. Дюрягина // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 68-74.

60. Ирьянов, Ю. М. Рентгеновский электронно-зондовый микроанализ в количественной гистохимии / Ю. М. Ирьянов, Т. Ю. Ирьянова // Морфологические ведомости. – 2010. – № 3. – С. 77-79.

61. Ирьянов, Ю. М. Репаративное костеобразование и ангиогенез в условиях воздействия низкоинтенсивного электромагнитного излучения крайне высокой частоты / Ю. М. Ирьянов, Н. А. Кирьянов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 3. – С. 334-340.

62. Использование спиральной компьютерной томографии в диагностике остеомиелита / С. А. Маркосян, А. В. Герасименко, А. Н. Салин [и др.] //

Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – С. 148-150.

63. Исследование качества жизни подростков, перенесших острый гематогенный остеомиелит / С. И. Филиппченкова, Е. А. Евстифеева, Л. А. Мурашова [и др.] // Материалы III межвузовской научно практической конференции молодых учёных. ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России. – Тверь, 2015 – С.321- 322.

64. Исходы лечения острого гематогенного метаэпифизарного остеомиелита у детей раннего возраста / П. Н. Гребнев, А. П. Скворцов, М. Р. Гильмутдинов [и др.] // Практическая медицина. – 2009. – № 8(40). – С. 29-30.

65. К вопросу об этиологии и патогенезе гематогенного остеомиелита у детей / А. А. Цыбин, А. Е. Машков, Н. М. Захарова [и др.] // Детская хирургия. – 2010. – № 3. – С. 16-20.

66. К вопросу этиологии острого гематогенного остеомиелита у детей первых месяцев жизни / Э. А. Степанов, С. В. Арестова, Т. А. Гассан [и др.] // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. науч. тр. – Москва, 2005. – С. 425.

67. Казимирко, В. К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В. К. Казимирко, В. Н. Коваленко, В. И. Мальцев. – 2 –е изд. – Киев : Морион, 2006. – 159 с.

68. Каркашин, В. Н. Множественный гематогенный остеомиелит у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Кемерово, 1975. – 23 с.

69. Качество жизни подростков, перенесших острый гематогенный остеомиелит / Е. А. Евстифеева, Г. Н. Румянцева, С. И. Филиппченкова [и др.] // Врач-аспирант. – 2015. – Т. 70, № 3.1. – С. 140-148.

70. Кильдиярова, Р.Р. Физикальное обследование ребенка 2-е издание дополненное и переработанное Р.Р. Кильдиярова, Ю.Ф. Лобанов, Т.И. Легонькова. Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2018. – 264 с.

71. Кирьянов, Н. А. Патологоанатомическая картина острого гематогенного остеомиелита у детей / Н. А. Кирьянов, Н. С. Стрелков, П. Н. Шараев // Российские морфологические ведомости. – 1998. – №1-2. – С. 71-72.

72. Климов, Ю. В. Эхографические признаки острого гематогенного остеомиелита трубчатых костей у детей / Ю. В. Климов, З. Ш. Юмагулов // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. 1. – С.116-119.

73. Клиническое значение определения белков острой фазы воспаления при остром гематогенном остеомиелите у детей / А. Е. Машков, Е. В. Коптева, В. И. Щербина [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. 1. – С. 157-158.

74. Коваленко, А. Е. Особенности клинического течения септикопиемической формы острого гематогенного остеомиелита у детей / А. Е. Коваленко, Ю. М. Останин // Гнойно-воспалительные заболевания у детей. – Новосибирск, 1981. – С. 28-33.

75. Ковальчук, В. И. Методика получения экспериментального острого гематогенного остеомиелита / В. И. Ковальчук, А. И. Жмакин, В. З. Абакумов // Международная научная конференция, посвященная 40-летию Гродненского государственного медицинского института (7-8 октября 1998) : сб. материалов. – Гродно, 1998. – Ч. 2. – С. 107.

76. Ковальчук, В. И. Патогенетическое обоснование комплексного лечения острого гематогенного остеомиелита у детей раннего возраста : дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.35 / Ковальчук Виктор Иванович. – Гродно, 2000. – 217 с.

77. Ковальчук, В. И. Этиопатогенез острого гематогенного остеомиелита у детей раннего возраста / В. И. Ковальчук, Б. И. Мацкевич // Медицинские новости. – 1998. – № 11 – С. 16-18.

78. Комаров, Д. Г. Актуальные проблемы острого гематогенного остеомиелита среди детей Саратовской области: диагностические и тактические ошибки / Д. Г. Комаров, В. Л. Леонов // Остеомиелит у детей: тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 124 -125.

79. Комаров, Д. Г. О трудностях дифференциальной диагностики гематогенного остеомиелита и новообразований костей у детей // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 123 -124.

80. Котляров, А. Н. Особенности диагностики и принципы лечения остеомиелита множественной локализации у детей // Диагностика и лечение гематогенного остеомиелита : сб. науч. статей, тез. и докл. межрегион. конф., посвящ. памяти Заслуж. деятеля науки РФ, д-ра мед. наук, проф. Семена Ивановича Ворончихина. – Ижевск, 2000. – С. 96-98.

81. Краснобаев, Т. П. Гематогенный остеомиелит // Новый хирургический архив. – 1939. – № 4. – С. 264-272.

82. Крочек, И. В. Ранняя диагностика, активная хирургическая тактика и иммунокоррекция у детей с острым гематогенным остеомиелитом : автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.27 , 14.00.35 / Крочек Игорь Викторович. – Челябинск. – 1997. – 31 с.

83. Кулик, Е. Н. Патогенетическое обоснование предупреждения и комплексного лечения гнойного коксита у детей раннего возраста : автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.09 / Кулик Елена Николаевна. – Киев, 2009. – 31 с.

84. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте : учеб. пособие – 3-е изд., перераб. и доп. / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария [и др.]. – Киев : Вища школа 1983.– 383 с.

85. Лапиров, С. Б. Роль экзогенных факторов в этиопатогенезе острого гематогенного остеомиелита у детей / С. Б. Лапиров, А. А. Гумеров // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. 1. – С. 137–138.

86. Лечение острого гематогенного остеомиелита в детском возрасте / С. В. Минаев, В. В. Лескин, Р. А. Моторина, О. С. Чуб // Детская хирургия. – 2010. – № 2. – С. 6-9.

87. Лечение острого гематогенного остеомиелита в детском возрасте / С. В. Минаев, Н. В. Филиппева, А. В. Исаева [и др.] // Инновационные технологии в

медицине детского возраста Северо-Кавказского Федерального округа. – Ставрополь, 2017. – С. 69-72.

88. Лечение острого гематогенного остеомиелита у детей / В. Е. Щитинин, С. А. Коровин, Е. В. Дворовенко [и др.] // Детская хирургия. – 2000. – № 5. – С. 8-11.

89. Лечение острого гематогенного эпифизарного остеомиелита у новорожденных / О. Т. Оллабергенов, Н. Э. Эргашев, Р. И. Хамидов [и др.] // Актуальные проблемы хирургии, анестезиологии, реаниматологии : материалы науч.-практ. конф. – Ташкент, 2004. – С. 74.

90. Лысов, А. В. Патогенетическое обоснование и результаты применения щадящих методов хирургического лечения острого гематогенного остеомиелита у детей : автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.00.35 / Лысов Анатолий Васильевич. – Москва, 1992. – 34 с.

91. Марочко, Н. В. Ультразвуковая семиотика острого гематогенного остеомиелита у детей : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / Марочко Наталья Владимировна. – Москва, 2006. – 22 с.

92. Масликов, В. М. Некоторые аспекты патогенеза и лечения острого гематогенного остеомиелита по данным патоморфологического и остеангиологического исследования // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы шестого Рос. конгр., 23-25 окт. 2007 г. – Москва, 2007. – С. 274-275.

93. Машков, А. Е. Особенности комплексного лечения острого гематогенного остеомиелита у детей // Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал 2015 №4(17) // <http://7universum.com/en/med/archive/item/2068>

94. Методические особенности диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита у детей как практико - ориентированные компоненты образовательного процесса будущих врачей / Г. Н. Румянцева, Ю. А. Алексеева, В. В. Мурга [и др.] // Известия Балтийской государственной академии

рыбопромыслового флота. Сер. Психолого-педагогические науки. – 2014, – №2 (28). – С. 105-109.

95. Микробиологический мониторинг при остром гематогенном остеомиелите / Н. С. Стрелков, И. Г. Дугина, Н. В. Александрова [и др.] // Остеомиелиты у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. 1. – С. 253-254.

96. Минаев, С. В. Комплексное лечение острого гематогенного остеомиелита у детей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009 – № 8 – С. 41 -44.

97. Минаев, С. В. Применение иммуномодулирующей терапии у детей с гнойно-воспалительными заболеваниями / С. В. Минаев, Р. А. Моторина, С. В. Тимофеев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54, № 5. – С. 93-98.

98. Минаев, С. В. Применение лучевых методов в диагностике острого гематогенного остеомиелита у детей / С. В. Минаев, Н. В. Филиппева, В. В. Лескин, [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – № 5 (149). – С. 32-36.

99. Миронов, В. Ф. Результаты лечения септико-пиемической формы острого гематогенного остеомиелита у детей / В. Ф. Миронов, А. Ф. Левинин // Гнойно-воспалительные заболевания у детей. – Новосибирск, 1981. – С. 60-63.

100. Моделирование травматического остеомиелита у крыс в эксперименте / Е. Ю. Авдеева, Г. В. Слизовский, М. Г. Скороходова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 1. – С. 157-160.

101. Морозова, О. Л. Патогенетическое обоснование принципов диагностики и прогнозирования развития острого гематогенного остеомиелита у детей младшего возраста : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 , 14.00.35 / Морозова Ольга Леонидовна. – Саратов, 2004. – 214 с.

102. Морозова, О. Л. Патофизиологические и клинические аспекты острого гематогенного остеомиелита у детей: учебное пособие / под ред. Н. П. Чесноковой. – Саратов : Саратовский медицинский университет, 2005. – 82 с.

103. Моторина, Р. А. Ранняя диагностика и прогнозирование течения острого гематогенного остеомиелита в детском возрасте : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Моторина Раиса Александровна. – Ростов-на-Дону, 2010. – 17 с.
104. Мурашова, Л. А. Психосоматический статус и качество жизни подростков, перенесших острый гематогенный остеомиелит / Л. А. Мурашова, С. И. Филиппченкова, Т. В. Эшонова / Архив внутренней медицины. – 2016. – Т. 6 : Прил. 1. – С. 10
105. Мусанова, Д. К. Эпифизарный остеомиелит у новорожденных / Д. К. Мусанова, Д. С. Кочкунов // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы 9 Рос. конгр., 23-25 окт. – Москва, 2010. – С. 394-395.
106. Наливкин А.Е. Некоторые вопросы диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита у детей / А.Е. Наливкин, А. Е. Машков, Н. П. Степыкин // Альманах клинической медицины. – 2006. – №11. – С. 102-107.
107. Национальный стандарт Российской Федерации «Микроанализ электронно-зондовый. Количественный анализ с использованием энергодисперсионной спектроскопии для атомным номером от 11 (Na) и выше» от 6 июля 2015 г. № 877-ст. – Режим доступа : [http:// base.garant.ru/71333136/](http://base.garant.ru/71333136/)
108. Некоторые аспекты патогенеза гематогенного остеомиелита у детей / А. А. Цыбин, А. Е. Машков, Н. М. Захарова [и др.] // Биофизика. – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 526-531.
109. Неотложная хирургия детского возраста : учеб. пособие / М. П. Разин, С. В. Минаев, В. А. Скобелев [и др.] – Москва, 2015. – 328 с.
110. Нерсисянц, И. В. Данные биохимических изменений у детей при остром и хроническом гематогенном остеомиелите (белки крови, данные минерального обмена и кислотно-щелочного равновесия) : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / Нерсисянц Ирена Ваграмовна. – Красноярск : [б. и.], 1970 – 18 с.

111. Нерсисянц, И. В. Ранние морфологические изменения при остром гематогенном остеомиелите / И. В. Нерсисянц, Л. Б. Захарова // Вестник хирургии. – 1981. – № 4. – С. 85-90.

112. Омеляненко, Н. П. Костная ткань. Структурно-функциональная характеристика ее основных компонентов // Актуальные проблемы теоретической и клинической ортопедологии. – Москва, 2005. – С. 37-81.

113. Опенышева, А. В. Острый гематогенный остеомиелит у новорожденных / А. В. Опенышева, Э. А. Рудакова // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. 1. – С. 181- 183.

114. Оптимизация лечения метаэпифизарного остеомиелита у детей / Ш. Т. Салимов, А. З. Факиров, Ч. Б. Болтаев, Э. А. Бердиев // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. 1. – С. 226-228.

115. Оптимизация ранней диагностики острого гематогенного остеомиелита у детей и эффективного лечения больных / С. Н. Гисак, Е. А. Складорова, А. А. Шестаков [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 167 – 174

116. Опыт лечения деструктивных пневмоний при остром гематогенном остеомиелите / А. Е. Ерекешов, А. А. Разумов, С. А. Разумов [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 94-96.

117. Опыт лечения детей с острым гематогенным остеомиелитом, осложненным деструктивной пневмонией / А. А. Лосев, Л. В. Проконова, Л. П. Матвийчук [и др.] // Вестник Винницкого Национального медицинского университета. – 2007. – № 11 (1/2). – С. 142-144.

118. Опыт лечения острого гематогенного остеомиелита длинных трубчатых костей / Д. Г. Комаров, В. Л. Леонов, В. О. Малюков [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 121-123.

119. Опыт лечения острого гематогенного остеомиелита у детей / А. А. Ахунзянов, А. П. Скворцов, М. Р. Гильмутдинов [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – №1 (40). – С. 104-105.
120. Ормантаев, К. С. Внутрикостные промывания при остеомиелите у детей / К. С. Ормантаев, Т. Ж. Султанбаев. – Ленинград : Медицина, 1979. – 192 с.
121. Ортопедические осложнения острого гематогенного остеомиелита у детей / А. А. Ахунзянов, П. Н. Гребнев, Ю. И. Фатыхов [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по дет. хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. I. – С. 14-16.
122. Ортопедические последствия у детей, перенесших острый гематогенный остеомиелит / И. Ф. Ахтямов, М. Р. Гильмутдинов, А. П. Скворцов, [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 1. – С. 32-35.
123. Осложнения и летальность как основной показатель эффективности лечения детей с острым гематогенным остеомиелитом / Ю. А. Лобанов, Н. А. Цап, Е. Н. Нагорный [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. 1. – С.143-146.
124. Османова, Э. М. Осложненные формы острого гематогенного остеомиелита крупных трубчатых костей у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.35 / Османова Эльвира Меметовна. – Ленинград, 1989. – 24 с.
125. Основы гнойной хирургии детского возраста: учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов / М. П. Разин, Н. С. Стрелков, В. А. Скобелев [и др.]. – Киров; Ижевск: Старая Вятка, 2011.- 152 с.
126. Основы гнойной хирургии детского возраста: учебное пособие. – 2-е изд., перераб. и доп. / сост. М. П. Разин, Н. С. Стрелков, В. А. Скобелев [и др.]. – Москва: Медпрактика, 2012. – 148 с.
127. Особенности клинического течения септикопиемической формы острого гематогенного остеомиелита у детей / В. И. Руднев, В. Ф. Васильев, Т. Ф. Кугатова [и др.] // Неотложные состояния и пороки развития у детей : сб. науч. трудов. – Воронеж, 1990. – С. 35-40.

128. Особенности острого гематогенного остеомиелита у новорожденных / А. В. Арапова, В. Е. Щитинин, Е. В. Карцева [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по дет. хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. I. – С. 9-11.
129. Остеоинтеграция сетчатых конструкций никелида титана и репаративное костеобразование при их имплантации / Ю. М. Ирьянов, Д. Ю. Борзунов, В. Ф. Чернов [и др.] // Гений ортопедии. – 2014. – № 4. – С. 76-80.
130. Остеомиелит у детей : монография / А. А. Цыбин, В. С. Бояринцев, А. Е. Машков [и др.]. – Тула : Аквариус, 2016. – 384 с.
131. Остеопороз: влияние химических факторов производственной среды на метаболизм костной ткани / Ф. Х. Камилов, Е. Р. Фаршатова, И. А. Меньшикова [и др.]. – Уфа : Мир печати, 2015. – 311 с.
132. Остеосцинтиграфия в диагностике острого остеомиелита у детей / М. З. Имамов, А. Н. Котляров, Н. М. Ростовцев [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 108-109.
133. Острый гематогенный остеомиелит костей таза: ранняя диагностика, лечение / К. И. Герасименко, Ю. В. Ермаков, С. А. Беляев [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 53-55.
134. Острый гематогенный остеомиелит по данным Республики Саха / Э. И. Петухов, В. А. Саввина, М. В. Стройков [и др.] // Остеомиелит у детей: тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск. – 2006 – Ч. 1. – С. 196 -198.
135. Острый гематогенный остеомиелит у детей / Н. В. Филиппева, В. И. Кошель, И. Н. Анисимов [и др.] // Материалы Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в детской хирургии, эндоскопии, анестезиологии и реаниматологии» Ставрополь. 2016. С. 95 – 97.

136. Острый гематогенный остеомиелит у детей грудного возраста / А. М. Микунов, А. Е. Неудачин, А. В. Акулыпина [и др.] // Актуальные вопросы хирургической инфекции у детей : материалы Всерос. симп. детских хирургов, 21-23 апр. 2004. – Воронеж, 2004. – С. 84-85.

137. Отдаленные результаты лечения острого гематогенного остеомиелита у новорожденных / Г. С. Ханес, И. С. Максакова, А. А. Новиков [и др.] // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы 9 Рос. конгр., 23-25 окт. 2010. – Москва, 2010. – С. 428.

138. Ошибки при лечении детей с острым гематогенным остеомиелитом / Д. А. Андреев, В. И. Бессарабов, С. В. Пронь [и др.] // Остеомиелит у детей: тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск. – 2006 – Ч. I. – С. 7-8.

139. Переслыцких, П. Ф. Экспериментально-теоретические аспекты патогенеза гематогенного остеомиелита. – Иркутск : Изд-во Иркутского ун-та, 1993. – 146 с.

140. Перспективные направления использования прокальцитонинового теста в диагностике у детей с острым гематогенным остеомиелитом / А. Н. Котляров, М. В. Кувайцев, Н. В. Носков [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. 1. – С. 131-133.

141. Поварницын, И. М. Диагностика и лечение острого гематогенного остеомиелита у детей / И. М. Поварницын, Ю. В. Золотарев // Гнойно-септические заболевания и осложнения в хирургии : сб. науч. тр. конф., посвящ. юбилею проф. М. Минкина. – Москва, 1989. – С. 80-81.

142. Программа интенсивной терапии тяжелых форм острого гематогенного остеомиелита у детей / А. М. Шамсиев, Д. О. Атакулов, Ж. А. Шамсиев [и др.] // Новые технологии в детской хирургии : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию медицинского образования в Пермском крае, 95-летию со дня рождения проф. А. А. Лишке. – Пермь, 2014. – С. 289-293.

143. Профилактика хронизации гематогенного остеомиелита длинных трубчатых костей в детском возрасте / А. Л. Савченков, Н. С. Васильев, А. Н. Подгорный [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 223 -224.

144. Психологическая составляющая качества жизни подростков, перенесших острый гематогенный остеомиелит / Т. Д. Щелочекова, С. В. Щелоченков, Г. Н. Румянцева [и др.] // Молодёжь и медицинская наука : материалы III межвуз. науч. практ. конф. молодых учёных. ГБОУ ВПО Тверской ГМУ Минздрава России – Тверь, 2015 – С. 352-358.

145. Пулатов, А. Т. Диагностика и лечение острого септического перикардита у детей / А. Т. Пулатов, Н. Р. Кадушкина // Материалы III научно-практической конференции детских хирургов Таджикистана, 11-12 ноября. 1994 г. – Душанбе, 1994. – С. 211-214.

146. Пулатов, А. Т. Определение степени эндогенной интоксикации у детей с гнойно-септическими заболеваниями / А. Т. Пулатов, Н. Р. Кадушкина // 30 лет детской хирургии Таджикистана : сб. науч. тр. – Душанбе, 1994. – С. 55-58.

147. Разумовский, А. Ю. Федеральные клинические рекомендации. Острый гематогенный остеомиелит у детей. – Воронеж, 2015. – 25 с.

148. Ранняя диагностика и методы лечения острого гематогенного остеомиелита у детей / А. Г. Момотов, Г. А. Литвинов, А. А. Момотов [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. 1. – С. 169 -171.

149. Ранняя диагностика острого гематогенного остеомиелита у детей с целью оптимизации его лечения / С. Н. Гисак, А. А. Шестаков, В. А. Вечеркин [и др.] // Детская хирургия. – 2014. – Т. 18, № 5. – С. 28-32.

150. Рахимов, Б. С. Комплексное лечение острого гематогенного остеомиелита у детей раннего возраста / Б. С. Рахимов, К. Р. Йигиталиев // Гнойная хирургическая инфекция у детей : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Самарканд, 2005. – С. 32-33.

151. Рахимов, С.Р. Остеомиелит у детей. – Ташкент : Медицина, 1988. – 128 с.
152. Ревелл, П. А. Патология кости / пер. с англ. – Москва : Медицина, 1993.– 368 с.
153. Рейнберг, С. А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов – Москва : Медицина, 1964. – С. 293-302.
154. Рубан, М. В. Опыт лечения острого гематогенного остеомиелита у детей // Тезисы Республиканской научной конференции.– Киев, 1989. – С. 16-18.
155. Руднев, В. И. Метастатические гнойные поражения внутренних органов при септикопиемической форме острого гематогенного остеомиелита у детей / В. И. Руднев, С. Н. Гисак // Материалы Всероссийской научно-практической конференции детских ортопедов-травматологов. – Санкт-Петербург, 1995. – С. 317.
156. Руднев, В. И. Ранняя диагностика и комплексное этиопатогенетическое лечение септикопиемической формы острого гематогенного остеомиелита у детей : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.35 / Руднев Валентин Иваович. – Москва, 1998. – 267 с.
157. Румянцева, Г. Н. Ошибки в выборе лечебно-диагностических подходов при остром гематогенном остеомиелите / Г. Н. Румянцева, С. П. Сергеечев , Т. Д. Эшонова // Материалы научно-практической конференции врачей России с международным участием, посвященной 60-летию кафедры общей хирургии Тверского государственного медицинского университета. – Тверь 2015 – Вып. 8. – С. 129
158. Русак, П. С. Диагностика и хирургическое лечение острого гематогенного остеомиелита у детей // Хирургия детского возраста. – 2012 – №4(37). – С. 29-36.
159. Рымар, Г. В. Диагностика острого гематогенного остеомиелита у детей / Г. В. Рымар, А. В. Брянцев // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 219 -221.

160. Сварич, В. Г. Особенности диагностики острого респираторного дистресс-синдрома при остром гематогенном остеомиелите у детей // Гнойно-септические заболевания у детей : материалы четвертой ежегодной Моск. конф. с участием регионов России и стран СНГ, 5-6 июня 2008. – Москва, 2008. – С. 83-84.
161. Северин, Е. С. Биохимия : учебник. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016 – С. 768
162. Септический шок / М. И. Лыткин, Э. Д. Костин, А. Л. Костюченко [и др.]. – Ленинград : Медицина, 1980. – 240 с.
163. Скрипникова, И. А. Микроэлементы в профилактике остеопороза: фокус на кремнии / И. А. Скрипникова, А. В. Гурьев // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 2. – С. 36-40.
164. Слесарев, В. В. Ошибки в диагностике и лечении острого гематогенного остеомиелита у детей // Альманах клинической медицины. – 2002. – № 5. – С. 73-77.
165. Современные методы в диагностике острого гематогенного остеомиелита у детей / Ф. Г. Садыков, Э. С. Гадельшин, И. М. Калимуллин [и др.] // Остеомиелит у детей: тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 224 -226.
166. Современные особенности этиопатогенеза острого гематогенного остеомиелита у детей и оптимизация лечения больных / С. Н. Гисак, А. А. Шестаков, Д. А. Баранов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 29, № 2. – С. 106-108.
167. Современные подходы к выбору антибактериальной терапии при лечении острого гематогенного остеомиелита у детей / С. В. Минаев, Н. В. Филиппева, В. В. Лескин [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 1 (71). – С. 15-18.
168. Сонография в диагностике острого гематогенного остеомиелита у детей / Н. В. Марочко, М. Н. Дардина, Н. Г. Жила [и др.] // Остеомиелит у детей :

тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск. – 2006 – Ч. 1. – С. 151 -152.

169. Способ моделирования травматического остеомиелита : патент № 2129735 Рос. Федерации : МПК G09B23/28 / С. А. Матузов, А. В. Бусоедов, В. Н. Котляров, В. А. Сизоненко / заявитель и патентообладатель Читинская областная клиническая больница N 1; заявл. 19.07. 95 ; опубл. 27.04.1999.

170. Стрелков, Н. С. Гематогенный остеомиелит у детей / Н. С. Стрелков, М. П. Разин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 160 с.: ил.

171. Стрелков, Н. С. Моделирование гнойного остеомиелита в эксперименте // Труды Ижевского государственного медицинского института. – Ижевск, 1995. – Т. 33, ч. 3. – С. 114-115.

172. Стрелков, Н. С. Морфогенез сосудистых расстройств на ранних стадиях экспериментального остеомиелита / Н. С. Стрелков, Н. А. Кириянов, П. О. Шкляев // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. – № 5-3 (25). – С. 62-64.

173. Стрелков, Н. С. Особенности патоморфологии и минерального состава костной ткани при экспериментальном остеомиелите / Н. С. Стрелков, Н. А. Кириянов, П. О. Шкляев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – № 4. – С. 415 – 418.

174. Стрелков, Н. С. Оценка нарушений регионарного кровообращения при остром гематогенном остеомиелите у детей и ее значение в ранней диагностике и комплексном лечении : автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.35 / Стрелков Николай Сергеевич. – Казань, 1988. – 24 с.

175. Стрелков, Н. С. Патогенетические методы ранней диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита у детей : автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.35 / Стрелков Николай Сергеевич. – Уфа, 1999 – 39 с.

176. Стрелков, Н. С. Способ моделирования экспериментального остеомиелита : удостоверение на рац. предложение № 12.99 от 02.03.99, выдан. Ижевской гос. мед. академией / Н. С. Стрелков, П. Н. Шараев, И.В. Вольхина. – Ижевск, 1999.

177. Струков, А. И. Патологическая анатомия : учебник / А. И. Струков, В. В. Серов. – 5-е изд., стер. – Москва : Литтерра, 2010. – 880 с. : ил.
178. Структура гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных / К. М. Мыкыев, Т. О. Омурбеков, Н. П. Свотина [и др.] // Шестая ежегодная Московская конференция «Гнойно-септические заболевания у детей»: сб. материалов. – Москва, 2010. – С. 125-126.
179. Султанбаев, Т. Ж. Легочные осложнения при остром гематогенном остеомиелите у детей // Вестник хирургии. – 1975. – № 4. – С. 24-26.
180. Султанбаев Т.Ж. Патогенетические основы лечения острого гематогенного остеомиелита у детей: д-ра мед. наук: 14.00.35 / Султанбаев Темирбулат Жумасилович. – Москва, 1978 – 284 с.
181. Суханов, В. В. Особенности клиники и течения гнойной деструкции легких на фоне острого гематогенного остеомиелита у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 1986. – 22 с.
182. Тайем Хани Прогностические признаки хронизации острого гематогенного остеомиелита у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 1999. – 20 с.
183. Терновой, К. С. Лечение остеомиелита у детей / К. С. Терновой, Л. В. Прокопова, К. П. Алексюк. – Киев : Здоров'я, 1979. – 254 с.
184. Ханес, Г. С. Алгоритм диагностики и лечения костно-суставного сепсиса у новорожденных / Г. С. Ханес, И. С. Максакова // Гнойно-септические заболевания у детей : Шестая ежегод. Моск. конф. : сб. материалов. – Москва, 2010. – С. 161-162.
185. Хирургическая тактика при остром гематогенном остеомиелите костей, образующих тазобедренный сустав / Н. С. Стрелков, В. А. Бушмелев, Т. Б. Пчеловодова [и др.] // Остеомиелиты у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006. – Ч. 1. – С. 242-243.
186. Цыбин, А. А. Новый подход в лечении остеомиелита // Доклады Академии наук. – 2008. – Т. 419, № 3. – С. 425-429.

187. Цыбин, А. А. Обоснование нового хирургического способа лечения остеомиелита у детей // Перспективы вузовской науки к 25-летию вузовского медицинского образования и науки Тульской области. – Тула, 2017. – С. 38-50.

188. Цыбин, А. А. Остеомиелит у детей: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук.: 14.01.19 / Цыбин Анатолий Александрович. – Москва, 2013. – 49 с.

189. Цыбин, А. А. Патогенез остеомиелита / А. А. Цыбин, В. С. Бояринцев, С. И. Коноваленко // Вестник новых медицинских технологий. – 2003. – № 1-2. – С. 60-63.

190. Цыбин, А. А. Хирургическое лечение остеомиелита / А. А. Цыбин, А. Е. Машков, Н. М. Захарова // Детская хирургия. – 2009. – № 5. – С. 38-42.

191. Цыбин, А. А. Хирургическое лечение хронического остеомиелита / А. А. Цыбин, А. Е. Машков, Н. М. Захарова // Детская хирургия. – 2010. – № 2. – С. 43-47.

192. Черненко, Л. Ю. Острый гематогенный остеомиелит длинных трубчатых и плоских костей у детей / Л. Ю. Черненко, Н. А. Цап // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 7 (99). – С. 78-81.

193. Чеснокова, Н. П. Роль гипоксии в прогрессировании аутоинтоксикации у детей с острым гематогенным остеомиелитом / Н. П. Чеснокова, О. Л. Морозова, С. Б. Ахмерова // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии : сб. материалов. – Москва, 2005. – С. 430.

194. Чрескожное измерение напряжения кислорода в ранней диагностике острого гематогенного остеомиелита и контроле течения раневого процесса у детей / И. А. Абушкин, В. А. Привалов, В. Г. Абушкина [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск, 2006 – Ч. 1. – С. 3-4.

195. Шалыгин, В. А. Измерение уровня средних молекул в результате применения эфферентных методов при остром гематогенном остеомиелите у детей / В. А. Шалыгин, А. П. Солнышко, Р. В. Бочаров // Актуальные вопросы

хирургической инфекции : материалы Всерос. симп. детских хирургов. – Воронеж : ВГМА им. Н. Н. Бурденко, 2004. – С. 86.

196. Шамсиев, А. М. Множественный острый гематогенный остеомиелит у детей / А. М. Шамсиев, М. Д. Бургутов, Н. Р. Мамуров // Актуальные проблемы хирургии, анестезиологии-реаниматологии, травматологии и нейрохирургии детского возраста : тез. докл. респ. науч. конф., 5-6 окт. 2004. – Ташкент, 2004. – С. 90.

197. Шихабудинова, П. А. Патологический вывих бедра у детей : автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.22 / Шихабутдинова Патимат Абдулпашаевна. – Москва, 1999. – 21 с.

198. Щитинин, В. Е. Лечение гематогенного остеомиелита в детском возрасте / В. Е. Щитинин, С. А. Коровин // Диагностика и лечение гематогенного остеомиелита : сб. науч. статей, тез. и докл. межрегион. конф., посвящ. памяти Заслуж. деятеля науки РФ, д-ра мед. наук, проф. Семена Ивановича Ворончихина. – Ижевск, 2000. – С. 116-119.

199. Эпифизарный остеомиелит у новорожденных / К. М. Мыкыев, К. А. Адамалиев, Т. О. Омубреков [и др.] // Остеомиелит у детей : тез. докл. Рос. симп. по детской хирургии с междунар. участием. – Ижевск. – 2006 – Ч. 1. – С. 173 -175.

200. Этиология и патогенез остеомиелита / А. А. Цыбин, А. Е. Машков, Н. М. Захарова [и др.] // Детская хирургия. – 2011. – № 6. – С. 42-45.

201. Эшонова, Т. Д. Острый гематогенный остеомиелит у детей // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 146 – 152.

202. Юдин, Я. Б. Диагностика и лечение легочных осложнений при остром гематогенном остеомиелите у детей / Я. Б. Юдин, Л. Ф. Жирова, И. И. Клепиков // Вестник хирургии. – 1983. – № 7. – С. 103-108.

203. Юдин, Я. Б. Септический шок в клинике острого гематогенного остеомиелита у детей / Я. Б. Юдин, Л. Ф. Жирова, Ю. Д. Прокопенко // Клиническая хирургия. – 1983. – № 1. – С. 38-39.

204. Юлдашев, М. Б. Особенности клиники острого гематогенного остеомиелита у детей на современном этапе / М. Б. Юлдашев, А. М. Суворова, Т.

Г. Крылова // Новые технологии в педиатрии и детской хирургии : материалы науч.-практ. конф. – Уфа 1997. – С.178.

205. Юрковский, А. М. Ранняя диагностика у детей: пределы диагностических возможностей / А. М. Юрковский, А. Н. Воронецкий // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, № 4. – С. 194-199.

206. A new experimental model of acute osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rabbit / A. Gaudin, G. Amador Del Valle, A. Hamel [et al.] // Lett Appl Microbiol. – 2011. – Vol. 52, №3. – P. 253-257.

207. A novel mouse model of *Staphylococcus aureus* chronic osteomyelitis that closely mimics the human infection: an integrated view of disease pathogenesis / S. A. Horst, V. Hoerr, A. Beineke [et al.] // Am. J. Pathol. – 2012. – Vol. 181, №4. – P.1206-1214.

208. Abdominal mass hiding rib osteomyelitis / G. Raffaelli, I. Borzani, R. Pinzani [et al.] // Ital. J. Pediatr. – 2016. – Vol. 42. – P. 37.

209. Acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis in children: clinical characteristics and outcomes study / P. Sukswai, D. Kovitvanitcha, V. Thumkunanon, [et al.] T. Chotpitayasunondh, V. Sangtawesin, Y. Jeerathanyasakun // J. Med. Assoc. Thai. – 2011. – Vol. 94, № 3. – P. 209-216.

210. Acute hematogenous osteomyelitis of children: assessment of skeletal scintigraphy-based diagnosis in the era of MRI / L. P. Connolly, S. A. Connolly, L. A. Drubach [et al.] // J. Nucl. Med. – 2002. – Vol. 43, №10. – P. 1310-1316.

211. Acute multifocal haematogenous osteomyelitis in children / T. Sreenivas, A. R. Nataraj, Jagdish Menon [et al.] // J Child Orthop. – 2011. – Vol. 5, №3. – P. 231-235.

212. Acute pediatric septic arthritis: a systematic review of literature and current controversies / Y. S. Tanwar, A. Jaiswal, S. Singh [et al.] // Pol. Orthop. Traumatol. – 2014. – Vol. 79. – P. 23-29.

213. Agarwal, A. Bone and Joint Infections in Children: Acute Hematogenous Osteomyelitis / A. Agarwal, A. N. Aggarwal // Indian J Pediatr. – 2016. – Vol. 83, №8. – P. 817-24.

214. Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: recent changes / M. Lorrot, C. Doit, B. Ilharreborde [et al.] // Arch. Pediatr. – 2011. – Vol. 18, №9. – P. 1016-1018.
215. Arnold, J. C. Osteoarticular Infections in Children / J. C. Arnold, J. S. Bradley // Infect Dis Clin North Am. – 2015. – Vol. 29, №3. – P. 557-74.
216. Arnold, S. R. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // J Pediatr Orthop. – 2006. – Vol. 26, № 6. – P.701-702.
217. Asmar, B. Osteomyelitis in the neonate // Infect. Dis.Clin.North. Am. – 1992. – Vol. 6, №1. – P. 17-32.
218. Brischetto, A. A. Retrospective Case-Series of Children With Bone and Joint Infection From Northern Australia / A. Brischetto, G. Leung, C.S. Marshall // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95, №8. – P. 2885.
219. Castellazzi, L. Update on the Management of Pediatric Acute Osteomyelitis and Septic Arthritis / L. Castellazzi, M. Mantero, S. Esposito // Int J Mol Sci. – 2016. – Vol. 17, №6. – P. 855.
220. Christiansen, P. Acute hematogenous osteomyelitis and purulent arthritis in childhood. A 10-year study from the county of Copenhagen with a follow-up / P. Christiansen, B. Frederiksen, M. J. Glazowski // Ugeskr Laeger. – 2002. – Vol. 164, №36. – P. 4177-4181.
221. Clinical signs and laboratory tests in the differential diagnosis of arthritis in children / I. Kunnamo, P. Kallio, P. Pelkonen, [et al.] // AJDC. – 1987. – Vol. 141, №1. – P. 34-40.
222. Community-associated, methicillin-susceptible, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bone and joint infections in children: experience from India / A. R. Kini, V. Shetty, A. M. Kumar [et al.] // J. Pediatr. Orthop. B. – 2013. – Vol. 22, №2. – P.158-166.
223. Current data on acute haematogenous osteomyelitis in children in Southern Israel: epidemiology, microbiology, clinics and therapeutic consequences / E. Cohen, K. Lifshitz, Y. Fruchtmann [et al.] // Int. Orthop. – 2016. – Vol. 40, №9. – P. 1987-1994.

224. Danielson, L. G. Acute hematogenous osteomyelitis of the neck of the femur in children treated with drilling // L. G. Danielson, H. Duppe // *Acta Orthop. Scand.* – 2002. – Vol. 73, №3. – P. 311-316.
225. De Boeck, H. Osteomyelitis and septic arthritis in children / H. De Boeck // *Acta Orthop. Belg.* – 2005. – Vol. 71, №5. – P. 505-515.
226. Development and characterization of a new model of hematogenous osteomyelitis in the rat / S. A. Hienz, H. Sakamoto, J. I. Flock [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 171, №5. – P. 1230-1236.
227. Empiric antibiotic therapy for acute osteoarticular infections with suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or *Kingella* / P. Saphyakhajon, A. Y. Joshi, W. C. Huskins [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 27, №8. – P. 765-767.
228. Fine-needle bone biopsy to diagnose osteomyelitis / C. B. Howard, M. Einhorn, R. Dagan [et al.] // *J. Bone Joint. Surg. Br.* – 1994. – Vol. 76, №2. – P. 311-314.
229. Fink, C. W. Septic arthritis and osteomyelitis in children / C. W. Fink, J. D. Nelson // *Clin. Rheum. Dis.* – 1986. – Vol. 12, №2. – P. 423-435.
230. Godley, D. R. Managing musculoskeletal infections in children in the era of increasing bacterial resistance // *JAAPA.* – 2015. – Vol. 28, №4. – P. 24-29.
231. Gupta, J. Rosette formation with mouse erythrocytes probably marker for human B-lymphocytes / J. Gupta, M. Grieco // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* – 1975. – Vol. 49. – P. 734-742.
232. Harik, N. C. Management of acute hematogenous osteomyelitis in children / N. C. Harik, M. S. Smeltzer // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2010. – Vol. 8, №2 – P. 175-181.
233. Hatzenbuehler, J. Diagnosis and management of osteomyelitis / J. Hatzenbuehler, T. J. Pulling // *Am. Fam. Physician.* – 2011. – Vol. 84, №9. – P. 1027-1033.
234. Hematogenous calcaneal osteomyelitis in children / M. L. Mooney, K. Haidet, J. Liu [et al.] // *Foot Ankle. Spec.* – 2017. – Vol. 10, №1. – P. 63-68.
235. Howard-Jones, A. R. Systematic review of duration and choice of systemic antibiotic therapy for acute haematogenous bacterial osteomyelitis in children / A. R.

Howard-Jones, D. Isaacs // J. Paediatr. Child. Health. – 2013. – Vol. 49, №9. – P. 760-768.

236. Kariminasab, M. H. Surgical intervention for treatment of septic arthritis in infancy and childhood; a retrospective study / M. H. Kariminasab, M. Shayesteh Azar, M. Sajjadi Saravi // Arch. Iran. Med. – 2009. – Vol. 12, №4. – P. 409-411.

237. Karwowska, A. Epidemiology and outcome of osteomyelitis in the era of sequential intravenous-oral therapy / A. Karwowska, H. D. Davies, T. Jadavji // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1998. – Vol. 17, №11. – P. 1021-1026.

238. Klenerman, L. A history of osteomyelitis from the Journal of Bone and Joint Surgery: 1948 to 2006 // J. Bone. Joint. Surg. Br. – 2007. – Vol. 89, №5. – P. 667-670.

239. Kocher Criteria Revisited in the Era of MRI: how often does the kocher criteria identify underlying osteomyelitis? / A. Nguyen, J. H. Kan, G. Bisset, [et al.] // J. Pediatr. Orthop. – 2017. – Vol. 37, №2. – P. 114-119.

240. Kocher, M. S. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm / J. Bone Joint Surg Am. – 1999. – Vol. 81, №12. – P. 1662-1670.

241. Kovalchuk, V. I. Changes in protein - forming function of liver in children with acute hematogenous osteomyelitis // Current Problems of Hepatology: 3rd Symposium of Belarusian Hepatologists. – Grodno, 1998. – P.180.

242. Lamprecht, E. Acute osteomyelitis in childhood // Orthopade. – 1997. – Vol. 26, №10. – P. 868-878.

243. Lauschke, E. H. Hematogenous osteomyelitis in infants and children in the northwestern region of Namibia / E. H. Lauschke, C. T. Frey // J. Bone. Joint. Surg. Am. – 1994. – Vol. 76, №4. – P. 502-510.

244. Meier, R. Arthritis and osteitis at the hand / R. Meier, T. Pillukat // Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. – 2011. – Vol. 43, №3. – P. 131-139.

245. Merlini, L. Concomitant septic arthritis and osteomyelitis of the hip in young children; a new pathophysiological hypothesis suggested by MRI enhancement

pattern / L. Merlini, M. Anooshiravani, D. Ceroni // BMC Med. Imaging. – 2015. – Vol. 19. – P.15-17.

246. Metaphyseal osteomyelitis in children: how often does MRI-documented joint effusion or epiphyseal extension of edema indicate coexisting septic arthritis? / E. K. Schallert, J. H. Kan, J. Monsalve [et al.] // *Pediatr. Radiol.* – 2015. – Vol. 45, №8. – P. 1174-1181.

247. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis and septic arthritis in neonates: diagnosis and management / E. Korakaki, A. Aligizakis, A. Manoura [et al.] // *Jpn. J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 60, №2-3. – P. 129-131.

248. Milicent, K. French nationwide survey about management of acute osteomyelitis in children / K. Milicent, C. Guitton, I. Kone-Pout // *Arch. Pediatr.* – 2009. – Vol. 16, №1. – P. 7-13.

249. Nelson, J. D. Acute osteomyelitis in children // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 1990. – Vol. 4, №3. – P. 513-522.

250. Novel model for studying hematogenous infection in an experimental setting of implant-related infection by a community-acquired methicillin-resistant *S. aureus* strain / L. A. Poultsides, L. K. Papatheodorou, T. S. Karachalios [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2008. – Vol. 26, №10. – P. 1355-1362.

251. Osteo-articular infections in newborns: diagnosis and treatment / A. Dessi, M. Crisafulli, S. Accossu [et al.] // *J. Chemother.* – 2008. – Vol. 20, №5. – P. 542-550.

252. Osteomyelitis: A Descriptive Study / Laura Prieto-Pérez, Ramón Pérez-Tanoira, Elizabet Petkova-Saiz [et al.] // *Clin. Orthop. Surg.* – 2014. – Vol. 6, №1. – P. 20-25.

253. Pääkkönen, M. Simplifying the treatment of acute bacterial bone and joint infections in children / M. Pääkkönen, H. Peltola // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* – 2011. – Vol. 9, №12. – P. 1125-1131.

254. Paediatric bone and joint infections are more common in boys and toddlers: a national epidemiology study / L. Grammatico-Guillon, Z. Maakaroun Vermesse, S. Baron [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2013. – Vol.102, №3. – P. 120-125.

255. Pathologic morphology of acute experimental osteomyelitis / N. S. Strelkov, N. A. Kiryanov, P. O. Shklyayev [et al.] // *Bosn. J. Basic Sci.* – 2013. – Vol.13, № 3. – P. 72-76.
256. Pelvic osteomyelitis in children / E. S. Morven, C. J. Baker, W. M. Granberry [et al.] // *Pediatrics.* – 1978. – Vol. 61, № 1. – P. 62- 67.
257. Pelvic osteomyelitis: a diagnostic challenge in children / C. Weber-Chrysochoou, N. Corti, P. Goetschel [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2007. – Vol. 42, № 3. – P. 553-557.
258. Predictors of outcome in pediatric osteomyelitis: five years experience in a single tertiary center / A. C. Martin, D. Anderson, J. Lucey [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2016. – Vol. 35, №4. – P. 387-391.
259. Pugmire, B. S. Role of MRI in the diagnosis and treatment of osteomyelitis in pediatric patients / B. S. Pugmire, R. Shailam, M. S. Gee // *World J. Radiol.* – 2014. – Vol. 6, №8. – P. 530-537.
260. Rutz, E. Septic arthritis of the paediatric hip - A review of current diagnostic approaches and therapeutic concepts / E. Rutz, M. Spoerri // *Acta Orthop. Belg.* – 2013. – Vol. 79, №2. – P.123-134.
261. Septic arthritis in children: frequency of coexisting unsuspected osteomyelitis and implications on imaging work-up and management / J. Monsalve, J. H. Kan, E. K. Schallert [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2015. – Vol. 204, №6. – P.1289-1295.
262. Sia, I. G. Infection and musculoskeletal conditions: Osteomyelitis / I. G. Sia, E. F. Berbari // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 20, №6. – P. 1065-1081.
263. Song, K. M. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children / K. M. Song, J. F. Sloboda // *J. Am. Acad. Orthopaedic Surg.* – 2001. – Vol. 9, № 3. – P. 166-175.
264. Steer, A.C. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children. Recognition and Management / A.C. Steer, J.R. Carapetis // *Pediatr. Drugs.* – 2004. – Vol. 6, №6. – P. 333-346.

265. The imaging of osteomyelitis / Y. J. Lee, S. Sadigh, K. Mankad [et al.] // Quant. Imaging. Med. Surg. – 2016. – Vol. 6, №2. – P. 184-198.
266. The influence of locally implanted high doses of gentamicin on hearing and renal function of newborns treated for acute hematogenous osteomyelitis / M. Kos, E. Jazwinska-Tarnawska [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 41, №7. – P. 281-286.
267. Trobs, R. Changing pattern of osteomyelitis in infants and children / R. Trobs, R. Moritz, U. Buhligen // Pediatr. Surg. Int. – 1999. – Vol. 15, № 5-6. – P. 363-372.
268. Tsybin, A. A. A new approach to osteomyelitis treatment // Doklady Biological Sciences. – 2008. – Vol. 419, № 1. – P. 122-125.
269. Unkila-Kallio, L. Acute haematogenous osteomyelitis in children in Finland. Finnish Study Group / L. Unkila-Kallio, M.J. ICallio, H. Peltola // Ann. Med. – 1993. – Vol. 25, № 6. – P. 545-549.
270. Wheat, J. Diagnostic strategies in osteomyelitis // Am. J. Med. – 1985. – Vol. 78, №6. – P. 218-224.
271. Yomagishi, Y. Septic arthritis and acute hematogeneous osteomyelitis in childhood at a tertiary hospital in Japan / Y. Yomagishi, M. Toga / Pediatr. Int. – 2009. – Vol. 51. – P. 371-376.

Приложение №1

Минеральный состав костной ткани в динамике эксперимента (М средняя об.%)

Элемент	Контрольная группа	30 минут	6 часов	12 часов	24 часа	48 часов	60 часов	72 часа	120 часов
Натрий	$1,11 \pm 0,20$	$0,41 \pm 0,10^*$	$0,40 \pm 0,10^*$	$0,99 \pm 0,15^*$	$0,84 \pm 0,20^*$	$0,80 \pm 0,18$	$0,38 \pm 0,20^*$	$0,12 \pm 0,10^*$	$0,10 \pm 0,02^*$
Магний	$0,01 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01^*$	$0,02 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01^*$	$0,06 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,01$
Кремний	$0,37 \pm 0,10$	$0,90 \pm 0,10^*$	$0,06 \pm 0,01^*$	$0,18 \pm 0,10$	$0,75 \pm 0,10^*$	$0,78 \pm 0,12^*$	$0,27 \pm 0,10$	$0,35 \pm 0,10$	$0,19 \pm 0,03^*$
Фосфор	$0,12 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,10$	$0,11 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,22 \pm 0,01^*$	$0,24 \pm 0,01^*$	$0,28 \pm 0,01^*$	$0,12 \pm 0,01$
Сера	$0,23 \pm 0,80$	$0,20 \pm 0,10$	$0,34 \pm 0,15$	$0,48 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,15$	$0,67 \pm 0,40^*$	$0,77 \pm 0,40$	$0,81 \pm 0,41$	$0,83 \pm 0,20^*$
Калий	$0,02 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,01$	$0,048 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,01^*$	$0,26 \pm 0,10^*$	$0,27 \pm 0,20^*$	$0,20 \pm 0,10$	$0,15 \pm 0,02^*$
Кальций	$0,09 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01^*$	$0,14 \pm 0,01^*$	$0,15 \pm 0,01^*$	$0,16 \pm 0,01^*$	$0,17 \pm 0,01^*$	$0,36 \pm 0,01^*$	$0,48 \pm 0,01^*$	$0,16 \pm 0,01$
Кислород	$98,05 \pm 3,05$	$98,15 \pm 3,01$	$98,88 \pm 3,2$	$98,00 \pm 3,0$	$97,23 \pm 3,20$	$97,07 \pm 3,02$	$97,65 \pm 3,00$	$97,75 \pm 3,10$	$98,44 \pm 3,05$