

- with alcoholic chronic pancreatitis // *Alcohol*. 2004. Vol. 32, No. 1. P. 19–24.
46. Schneider A., Larusch J., Sun X. [et al.]. Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis // *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140, No. 1. P. 162–171.
47. Shwachman H., Lebenthal E., Khaw K.T. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes // *Pediatrics*. 1975. Vol. 55, No. 1. P. 86–95.
48. Srivastava P., Shafiq N., Bhasin D.K. [et al.]. Differential expression of heat shock protein (HSP) 70-2 gene polymorphism in benign and malignant pancreatic disorders and its relationship with disease severity and complications // *JOP*. 2012. Vol. 13, No. 4. P. 414–419.
49. Tukiainen E., Kylanpaa M.L., Puolakkainen P. [et al.]. Polymorphisms of the *TNF*, *CD14*, and *HSPA1B* genes in patients with acute alcohol-induced pancreatitis // *Pancreas*. 2008. Vol. 37, No. 1. P. 56–61.
50. Teich N., Le Marechal C., Kukor Z. [et al.]. Interaction between trypsinogen isoforms in genetically determined pancreatitis: mutation E79K in cationic trypsin (*PRSS1*) causes increased transactivation of anionic trypsinogen (*PRSS2*) // *Hum. Mutat*. 2004. Vol. 23, No. 1. P. 22–31.
51. Threadgold J., Greenhalf W., Ellis I. [et al.]. The N34S mutation of *SPINK1* (*PSTI*) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease // *Gut*. 2002. Vol. 50, No. 5. P. 675–681.
52. Truninger K., Witt H., Kock J. [et al.]. Mutations of the serine protease inhibitor, Kazal type 1 gene, in patients with idiopathic chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol*. 2002. Vol. 97, No. 5. P. 1133–1137.
53. Uhl W., Warshaw A., Imrie C. [et al.]. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis // *Pancreatol*. 2002. Vol. 2, No. 6. P. 565–573.
54. Witt H., Luck W., Becker M. [et al.]. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis // *JAMA*. 2001. Vol. 285, No. 21. P. 2716–2717.
55. Yang Z., Qi X., Wu Q. [et al.]. Lack of association between TNF-alpha gene promoter polymorphisms and pancreatitis: a meta-analysis // *Gene*. 2012. Vol. 503, No. 2. P. 229–234.
56. Zhou J., Sahin-Toth M. Chymotrypsin C mutations in chronic pancreatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2011. Vol. 26, No. 8. P. 1238–1246.

Поступила в редакцию 25.01.2018.

#### THE ROLE OF GENE POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF VARIOUS VARIANTS OF ACUTE AND CHRONIC PANCREATITIS

V.G. Rapovka, K.A. Zavodov, O.A. Sobolevskaya, I.V. Sarvanov  
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

**Summary.** The role of gene polymorphism in the development of destructive forms of acute pancreatitis was analyzed. Based on the review of literature data, it has been established that the most promising for the prevention of destructive pancreatitis is the de-termination of mutations in the secretory trypsin inhibitor gene SP1NK1. The literature data indicate that the mutations of the cationic trypsinogen gene and the gene of the transmembrane regulatory protein of cystic fibrosis can only be important in conjunction with other markers. Patients with combined mutations have the highest risk of developing destructive pancreatitis.

**Keywords:** acute pancreatitis, chronic pancreatitis, gene mutation

Pacific Medical Journal, 2018, No. 1, p. 11–15.

УДК 616.71–018.46–002–053.2–085.281

DOI: 10.17238/Pmj1609-1175.2018.1.15–18

## Современные подходы к выбору антибактериальной терапии при лечении острого гематогенного остеомиелита у детей

С.В. Минаев<sup>1</sup>, Н.В. Филиппева<sup>1</sup>, В.В. Лескин<sup>2</sup>, С.В. Тимофеев<sup>1</sup>, А.В. Исаева<sup>1</sup>, Э.З. Шамадаев<sup>1</sup>, А.В. Качанов<sup>1</sup>, Е.Н. Ракитина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет (355017, Ставрополь, ул. Мира, 310),

<sup>2</sup>Краевая детская клиническая больница (335030, г. Ставрополь, ул. Семашко, 3).

В 2013–2016 гг. в отделении гнойной хирургии КДКБ Ставрополя было пролечено 64 ребенка 2–17 лет с острым гематогенным остеомиелитом трубчатых костей. 1-я группа (15 детей) получала внутривенную монотерапию даптомицином с переходом на пероральный прием клиндамицина, 2-я группа (49 детей) – стандартную антибактериальную терапию. Длительность лечения пациентов 1-й группы составила 15,3±1,2, 2-й группы – 22,1±2,8 дня, нормализация уровня лейкоцитов произошла к 7-м и 14-м суткам, а уровня С-реактивного белка – к 14-м и 21-м суткам, соответственно. Подобная же динамика была характерна для болевого синдрома.

**Ключевые слова:** остеомиелит, даптомицин, монокомпонентная терапия, поликомпонентная терапия

Острый гематогенный остеомиелит (ОГО) представляет собой тяжелое гнойно-септическое заболевание, приводящее к развитию хронического остеомиелита, сепсиса и к летальному исходу [7]. Совершенствование лечебно-диагностических подходов позволило снизить летальность при ОГО до 0,5–2,7 %, однако хронизация процесса и ортопедические осложнения встречаются здесь достаточно часто [2, 8].

Минаев Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии с курсом дополнительного профессионального образования СГМУ; e-mail: sminaev@yandex.ru

Дети с ОГО получают длительный курс антибактериальной терапии (АБТ), которую зачастую назначают врачи экстренной хирургии, руководствуясь локальными стандартами и клиникой заболевания [4]. По данным литературы, наиболее частым возбудителем ОГО становится *Staphylococcus aureus* [5]. Менее часто встречаются *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* и другие. В каждой клинике и регионе отмечаются свои доминирующие патогенные возбудители [11]. Несмотря на наличие известного патогена

терапия остеомиелита остается проблематичной из-за возможного развития системного септического состояния и хронизации процесса, что требует длительной парентеральной АБТ [1]. Кроме того, проблемой выбора АБТ можно назвать высокую резистентность микроорганизмов к большинству антибактериальных препаратов [6]. В связи с этим появление современных антибактериальных средств в педиатрии диктует необходимость оценки их эффективности при ОГО в клинических условиях.

Цель работы – оценка эффективности АБТ при ОГО у детей в современных условиях.

#### Материал и методы

В 2013–2016 гг. в отделении гнойной хирургии КДКБ Ставрополя под наблюдением находились 64 ребенка (47 мальчиков и 17 девочек) с ОГО в возрасте от 2 до 17 лет. По возрасту пациенты распределились следующим образом: 2–7 лет – 20, 8–12 лет – 30, 13–15 лет – 12 и старше 15 лет – 2. Во всех случаях диагностированы изолированные поражения: бедренная кость – 23, большеберцовая кость – 22, малоберцовая кость – 4, плечевая кость – 4, кости предплечья – 4, кости стопы и кисти – 7 наблюдений. В ранние сроки заболевания (до трех суток) госпитализирован 21 ребенок, в поздние сроки (от 4 до 7 суток) – 43 ребенка. Всем детям было выполнено оперативное лечение – остеоперфорация и вскрытие флегмоны (по показаниям) в экстренном порядке. В послеоперационном периоде назначали АБТ, противовоспалительную и инфузионную терапию.

Критерии включения в исследование: ОГО трубчатых костей, требующий госпитализации и внутривенной антибактериальной терапии, острое начало заболевания с гипертермией и наличием локальных признаков (боль в покое и болезненность при пальпации, повышение местной температуры, отек, уплотнение и нарушение функции конечности), уровень С-реактивного белка более 50 г/л, СОЭ более 10 мм/ч, лейкоцитоз. Критерии исключения: поражение двух и более костей, первично-хроническое и хроническое течение заболевания, ОГО, вызванный грамотрицательными микроорганизмами, ювенильный ревматоидный артрит, реактивный артрит, костные опухоли и другие заболевания костей небактериальной этиологии, а также отсутствие гипертермии, интоксикации и воспалительных изменений по лабораторным данным.

Всем детям выполнялись общеклинические и лабораторные исследования при поступлении, на 3, 7, 14 и 21-е сутки, осуществлялся посев раневого отделяемого с бактериологической диагностикой – интраоперационно и на 7-е сутки после вмешательства. Проводилась рентгенография пораженной конечности в двух проекциях при поступлении и на 17–21-е сутки стационарного лечения. Ежедневно оценивались клинические данные, локальная динамика воспалительного

процесса и болевой синдром. Для контроля болевого синдрома, ежедневно от поступления до выписки, была использована модифицированная 12-балльная шкала оценки интенсивности боли по выражению лица (Faces Pain Scale – Revised – FPS-R).

Дети были разделены на две группы в зависимости от получаемой антибактериальной терапии:

1-я – 15 детей: монокомпонентная ступенчатая АБТ;

2-я – 49 детей: стандартная поликомпонентная АБТ.

Анализ данных включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. Для сравнения средних значений выборок использовались их стандартные отклонения и t-тест для независимых (тест Стьюдента) и зависимых выборок.

#### Результаты исследования

В 1-й группе применяли даптомицин в дозе 9 мг/кг один раз в сутки внутривенно капельно, длительность терапии составила  $8,3 \pm 1,2$  дня. Далее переходили на пероральный антибактериальный препарат клиндамицин – 12 мг/кг три раза в сутки в течение 7 дней. Общая длительность антибактериальной терапии составила  $15,3 \pm 1,2$  дня. Критериями для перехода на пероральную терапию считались исчезновение «воспалительных изменений» в общем анализе крови, снижение уровня С-реактивного белка, уменьшение или полное отсутствие отека мягких тканей в области оперативного вмешательства с уменьшением болевого синдрома в покое и при пальпации, отсутствие роста микрофлоры из раневого отделяемого на 7-е сутки после операции.

2-я группа детей получала комбинированную терапию на протяжении  $9,6 \pm 1,5$  дня: цефтриаксон (50 мг/кг два раза в сутки внутримышечно) и амикацин (10 мг/кг один раз в сутки внутривенно капельно). Далее цефотаксим в дозе 100 мг/кг вводился три раза в сутки внутримышечно в течение  $12,5 \pm 1,3$  дня. Общая длительность АБТ составила  $22,1 \pm 2,8$  дня.

Основная доля высеянных возбудителей из очага ОГО у детей приходилась на *Staphylococcus* spp.: *S. aureus* – 61,6%, *S. epidermidis* – 4,8% посевов. Кроме того, были получены *S. viridians* (у 4,8% пациентов), *S. pyogenes* (у 2,4% пациентов), *Candida krusei* (у 2,4% пациентов) и *Chryseobacterium gleum* (у 2,4% пациентов). В 4,8% случаев был типирован метициллин-резистентный золотистый стафилококк. У 10 детей (15,4% наблюдений) выделить возбудителя не удалось. При исследовании крови на стерильность в день поступления и на 7-е сутки после операции микрофлоры не обнаруживали. В посевах раневого отделяемого на 7-е послеоперационные сутки роста не определяли, что свидетельствовало об адекватности АБТ.

Нормализация уровня лейкоцитов в крови (рис. 1) отмечалась в 1-й группе к 7-м суткам ( $8,3 \pm 2,2 \times 10^9/\text{л}$ ), во 2-й группе – к 14 суткам ( $8,9 \pm 2,7 \times 10^9/\text{л}$ ). Уровень С-реактивного белка был высоким при поступлении в обеих группах ( $75,2 \pm 5,3$  и  $86,8 \pm 7,4$  г/л), с третьих

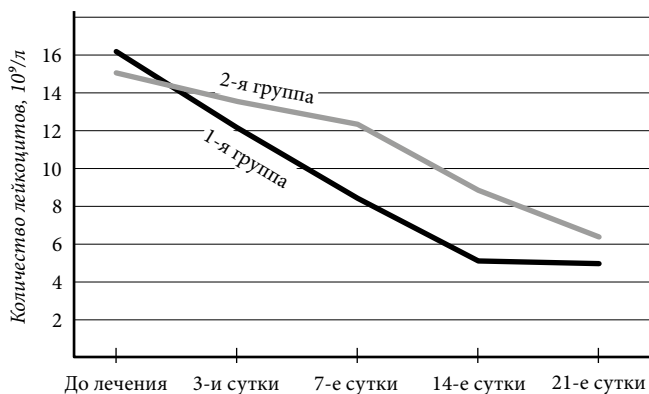


Рис. 1. Динамика лейкоцитоза при лечении ОГО.

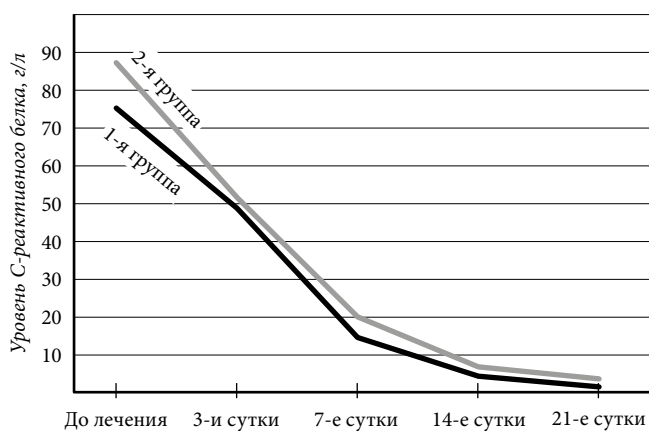


Рис. 2. Динамика С-реактивного белка при лечении ОГО.

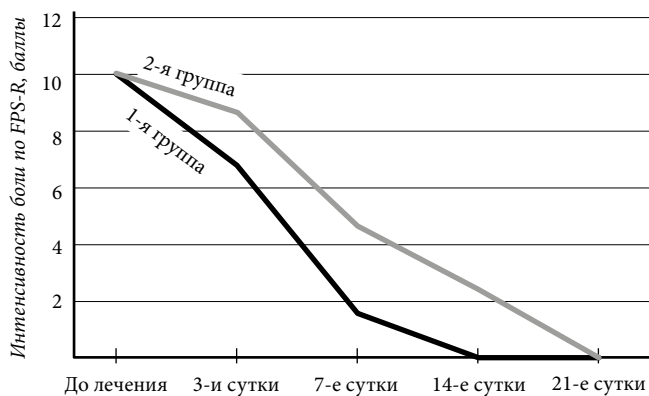


Рис. 3. Динамика болевого синдрома при лечении ОГО.

суток отмечалось его снижение и нормализация к 14-м суткам в 1-й и к 21-м суткам во 2-й группе (рис. 2).

Несмотря на высокий уровень болевого синдрома в обеих группах при монокомпонентной ступенчатой терапии к 7-м суткам после операции происходило его достоверное снижение, по сравнению со 2-й группой наблюдения ( $1,6 \pm 0,8$  и  $4,6 \pm 0,5$  балла, соответственно). Дети из 2-й группы испытывали боль или неприятные локальные ощущения при пальпации вплоть до 21-х суток, что не в последнюю очередь было связано с проводимой парентеральной АБТ (рис. 3).

Летальных исходов не зарегистрировано. В 1-й группе хронизации процесса не было, во 2-й зафиксирован переход ОГО в хроническую стадию у двух пациентов.

#### Обсуждение полученных данных

Одной из причин высокой резистентности микроорганизмов к большинству антибактериальных препаратов считается широкое применение АБТ на амбулаторном этапе лечения ОГО [9]. При этом антибактериальные препараты нередко используются врачами-педиатрами с момента диагностики заболевания, что приводит к отсутствию роста или высева микроорганизмов, которые не являлись причиной воспаления. С другой стороны, существует практика применения АБТ взрослыми общими хирургами и травматологами, когда длительная терапия антибактериальными препаратами осуществляется без остеоперфорации, приводя к хронизации процесса.

В нашем исследовании для АБТ в 1-й группе применяли циклический липопептид «Даптомицин», который обладает антибактериальной активностью в отношении большинства клинически значимых грамположительных возбудителей, в том числе резистентных к антибиотикам штаммов, таких как метициллин-резистентный и метициллин-чувствительный золотистый стафилококки [10, 12]. Эффективность даптомицина доказана у взрослых при осложненных инфекциях кожи, вызванных аэробными грамположительными возбудителями, а также при инфекциях кровотока: бактериемии, вызванной золотистым стафилококком, правостороннем инфекционном эндокардите, вызванном метициллин-резистентным и метициллин-чувствительным штаммами золотистого стафилококка [15].

Несмотря на отсутствие достоверного снижения общей длительности АБТ между 1-й и 2-й группами ( $15,3 \pm 1,2$  и  $22,1 \pm 2,8$  дня, соответственно), отмечали достоверное сокращение длительности парентеральной фазы терапии в 1-й группе (до  $8,3 \pm 1,2$  дня). Преимуществом перехода на ступенчатую АБТ для пациента можно назвать, во-первых, уменьшение количества инъекций, что делает лечение более комфортным и снижает риск постинъекционных осложнений. Во-вторых, в случае положительной динамики и отсутствия необходимости в лечебно-диагностических мероприятиях, требующих пребывания в стационаре, ребенок может быть выписан раньше и продолжить лечение в домашних условиях, что благоприятно сказывается на его психоэмоциональном состоянии. В-третьих, сокращение срока госпитализации позволяет снизить частоту нозокомиальной инфекции [3].

Вместе с тем можно отметить и преимущества ступенчатой АБТ для стационара. Прежде всего, в связи с меньшей стоимостью оральных антибиотиков снижаются экономические затраты. Затем, уменьшаются расходы, связанные с парентеральным введением лекарств: расходующиеся материалы – шприцы, иглы, системы для введения инфузионных растворов, перчатки, дезинфектанты и др., терапевтический лекарственный мониторинг при применении аминогликозидов, ванкомицина и др., утилизация шприцев, игл и других расходующихся материалов [13].

Выбирая оральный антибиотик, мы учитывали спектр его активности, фармакокинетические характеристики, взаимодействие с другими препаратами, переносимость, а также достоверные данные о его клинической эффективности при лечении данного патогена [14].

#### Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что основным этиологическим фактором ОГО у 61,6% детей был *S. aureus*. Применение современных терапевтических подходов, включая монотерапию даптомицином с последующей пероральной ступенчатой АБТ, обеспечивало улучшение результатов лечения, сокращение длительности нахождения ребенка в стационаре и предотвращение хронизации остеомиелитического процесса.

#### Литература / References

- Абушкин И.А., Чуриков В.В., Котляров А.Н. [и др.]. Диагностика острого гематогенного остеомиелита у детей // Непрерывное медицинское образование и наука. 2015. Т. 10, № 3. С. 128–129.  
Abushkin I.A., Churikov V.V., Kotlyarov A.N. [et al.]. Diagnosis of acute hematogenous osteomyelitis in children // Continuous medical education and science. 2015. Vol. 10, No. 3. P. 128–129.
- Акберов Р.Ф., Льюров Д.А., Сварич В.Г. Острый гематогенный остеомиелит у детей // Детская хирургия. 2016. Т. 20, № 4. С. 200–203.  
Akberov R.F., Lyyurov D.A., Svarych V.G. Acute hematogenous osteomyelitis in children // Pediatric surgery. 2016. Vol. 20, No. 4. P. 200–203.
- Любенко О.Г., Зеленский В.А., Минаев С.В. [и др.]. Предпосылки и опыт применения системной энзимотерапии в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии // Русский медицинский журнал. 2011. № 16. С. 1002–1005.  
Lyubenko O.G., Zelenskij V.A., Minaev S.V. [et al.]. Predposylki i opyt primeneniya sistemnoj ehnzimoterapii v chelyustno-licevoj hirurgii i stomatologii // Russian Medical Journal. 2011. No. 16. P. 1002–1005.
- Минаев С.В., Моторина Р.А., Лескин В.В. Комплексное лечение острого гематогенного остеомиелита у детей // Хирургия. 2009. № 8. С. 41–44.  
Minaev S.V., Motorina R.A., Leskin V.V. Complex treatment of acute hematogenous osteomyelitis in children // Journal Surgery named after N.I. Pirogov. 2009. No. 8. P. 41–44.
- Минаев С.В., Лескин В.В., Чуб О.С. Лечение острого гематогенного остеомиелита в детском возрасте // Детская хирургия. 2010. № 2. С. 6–9.  
Minaev S.V., Leskin V.V., Chub O.S. Treatment of acute hematogenous osteomyelitis in childhood // Pediatric surgery. 2010. No. 2. P. 6–9.
- Обедин А.Н., Минаев С.В., Киргизов И.В. [и др.]. Определение значимости факторов риска развития гнойно-септических осложнений после хирургического вмешательства у новорожденных методами многофакторного анализа // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11, № 4. С. 90–94.  
Obedin A.N., Minaev S.V., Kirgizov I.V. [et al.]. Opredelenie znachimosti faktorov riska razvitiya gnojno-septicheskikh oslozhenij posle hirurgicheskogo vmeshatel'stva u novorozhdennyh metodami mnogofaktornogo analiza // Current pediatrics. 2012. T. 11, No. 4. P. 90–94.
- Разин М.П., Минаев С.В., Скобелев В.А., Стрелков Н.С. Неотложная хирургия детского возраста: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 332 с.  
Razin M.P., Minaev S.V., Skobelev V.A., Strelkov N.S. Emergency surgery of childhood. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 332 p.
- Стрелков Н.С., Кирьянов Н.А., Шкляев П.О. Особенности патоморфологии и минерального состава костной ткани при экспериментальном остеомиелите // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. Т. 10, № 4. С. 415–418.  
Strelkov N.S., Kiryanov N.A., Shklyayev P.O. Features of pathomorphology and mineral composition of bone tissue in experimental osteomyelitis // Medical news of North Caucasus. 2015. Vol. 10, No. 4. P. 415–418.
- Щетинин Е.В., Сирак С.В., Батулин В.А. [и др.]. Результаты мониторинга потребления противомикробных препаратов в амбулаторной практике // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. Т. 10, № 1. С. 80–84.  
Shchetinin E.V., Sirak S.V., Baturin V.A. [et al.]. Systemic antimicrobials consumption in outpatient practice: Results of monitoring // Medical News of North Caucasus. 2015. Vol. 10, No. 1. P. 80–84.
- Arnold S.R., Elias D., Buckingham S.C. [et al.]. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* // J. Pediatr. Orthop. 2006. Vol. 26. P. 703–708.
- Cronin R., McMahon A.-M. Bone and joint infections // Paediatrics and Child Health. 2015. Vol. 25, No. 12. P. 561–566.
- Friedman L., Alder J.D., Silverman J.A. Genetic changes that correlate with reduced susceptibility in *Staphylococcus aureus* // Antimicrobial Agents Chemother. 2006. Vol. 50, No. 6. P. 2137–2145.
- Kaplan S.L. Osteomyelitis in children // Inf. Dis. Clin. N. Am. 2005. Vol. 19, No. 4. P. 787–797.
- Radcliffe G. Osteomyelitis – a historical and basic sciences review // Orthopaedics and Trauma. 2015. Vol. 29, No. 4. P. 243–252.
- Sen E.S., Clarke S.L.N., Ramanan A.V. The child with joint pain in primary care // Best Practice & Research: Clinical Rheumatology. 2014. Vol. 28, No. 6. P. 888–906.

Поступила в редакцию 02.02.2018.

#### MODERN APPROACHES IN ANTIBACTERIAL THERAPY OF ACUTE HEMATOGENIC OSTEOMYELITIS IN CHILDREN

S.V. Minaev<sup>1</sup>, N.V. Filipyeva<sup>1</sup>, V.V. Leskin<sup>2</sup>, S.V. Timofeev<sup>1</sup>, A.V. Isaeva<sup>1</sup>, E.Z. Shamadaev<sup>1</sup>, A.V. Kachanov<sup>1</sup>, E.N. Rakitina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University (310 Mira St. Stavropol 355017 Russian Federation), <sup>2</sup> Regional Pediatric Clinical Hospital (Semashko St. Stavropol 335030 Russian Federation)

**Objective.** Aim is to evaluate the effectiveness of antibiotic therapy used in acute hematogenous osteomyelitis (AHO) in children.

**Methods.** From 2013 to 2016 years 64 patients with AHO were treated in the Department of Purulent Surgery of the Stavropol Regional Clinical Hospital, Russia. The children were divided into two groups: 1<sup>st</sup> group received monotherapy (Daptomycin) with the subsequent transition to oral administration of Clindamycin; 2<sup>nd</sup> group received standard antibacterial therapy (combination of Ceftriaxone and Amikacin with the subsequent transition to Cefotaxime). Clinical indices, laboratory parameters (leukocytes, ESR, CRP), pain syndrome (FPS-R) were assessed.

**Results.** The duration of antibacterial therapy in 1<sup>st</sup> group was 15.3±1.2 days. In 2<sup>nd</sup> group the duration of therapy was 22.1±2.8 days. Normalization of leukocytes and ESR in children from 1<sup>st</sup> group was on day 7, in contrast to group 2 where this index was normalized in 14 postoperative days. The long-lasting pain syndrome is associated with a large number of different injections in children of group 2, whereas in children of group 1, the pain syndrome was not on the 7<sup>th</sup> day after the operation.

**Conclusions.** The use of modern treatment approaches, including Daptomycin monotherapy followed by step-wise antibacterial therapy, reduced the treatment time for children with AHO and improved their quality of life.

**Keywords:** osteomyelitis, daptomycin, monocomponent treatment, polycomponent treatment