

УДК 616.71-002.1-053.6

DOI 10.18413/2075-4728-2018-41-4-539-546

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА
ОСТРОГО ГЕМАТОГЕННОГО ОСТЕОМИЕЛИТА****MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS
ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS****С.В. Костин, В.П. Гаврилюк, Д.А. Северинов, М.И. Статина
S.V. Kostin, V.P. Gavriliuk, D.A. Severinov, M.I. Statina**Курский государственный медицинский университет,
Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3Kursk State Medical University,
3 Karla Marksa St, Kursk, 305041, Russia

E-mail: drkostin@inbox.ru

Аннотация

Острый гематогенный остеомиелит – одно из самых тяжелых гнойно-септических заболеваний, приводящих при поздней диагностике и неадекватном лечении к развитию тяжелейших септических осложнений с развитием полиорганной недостаточности, септическому шоку вплоть до летального исхода. Целью исследования явился анализ локализации очагов поражения и оценка уровня цитокинов, активности системы комплемента и нейтрофилов периферической крови при остром гематогенном остеомиелите. Под постоянным наблюдением находилось 38 пациентов с острым гематогенным остеомиелитом длинных трубчатых костей с местной и септико-пиемической формами. Согласно полученным данным, достоверных различий по локализации патологического очага у детей с острым гематогенным остеомиелитом в зависимости от форм заболевания не установлено. У пациентов с септико-пиемической формой острого гематогенного остеомиелита в плазме крови при поступлении в клинику установлены более выраженные изменения концентрации цитокинов, активация системы комплемента и разнонаправленные изменения функционально-метаболической активности нейтрофилов. Выявленные изменения иммунного статуса после проведенного оперативного и консервативного лечения пациентов с острым гематогенным остеомиелитом недостаточно полно корригируются, что диктует необходимость поиска и апробирования эффективных средств и способов иммунореабилитации.

Abstract

Acute hematogenous osteomyelitis is one of the most severe purulent-septic diseases, leading to late diagnosis and inadequate treatment to the development of severe septic complications with the development of multiple organ failure, septic shock before death. The aim of the study was to analyze the localization of lesions and assess the level of cytokines, activity of the complement system and peripheral blood neutrophils in acute hematogenous osteomyelitis. 38 patients with acute hematogenous osteomyelitis of long tubular bones with local and septicopyemical forms were under constant observation. Significant differences in the localization of the pathological focus in children with acute hematogenous osteomyelitis, depending on the form of the disease, have not been established. In patients with a septicopyemical form of acute hematogenous osteomyelitis in the blood plasma at admission to the clinic, more pronounced changes in the concentration of cytokines, activation of the complement system and multidirectional changes in the neutrophils functional metabolic activity were found. The revealed changes in the immune status after the surgical and conservative treatment of patients with acute hematogenous osteomyelitis are not fully corrected, which dictates the need to search for and test effective means and methods of immunorehabilitation.

Ключевые слова: острый гематогенный остеомиелит, иммунитет.**Keywords:** acute hematogenous osteomyelitis, immunity.



Введение

Острый гематогенный остеомиелит (ОГО) – одно из самых тяжелых гнойно-септических заболеваний в детском возрасте, приводящих при поздней диагностике и неадекватном лечении к развитию тяжелейших септических осложнений с развитием полиорганной недостаточности, септическому шоку вплоть до летального исхода [Румянцева и др., 2017; Столяров и др., 2017; Минаев и др., 2018]. Современные методы диагностики, существующий лечебно-диагностический алгоритм специализированной помощи детям с ОГО позволили снизить процент летальных исходов до 2-3 %, а хронизации процесса – до 4 % [Chiappini и др., 2016; Жанкин и др., 2017; Завадовкая и др., 2017; Сажин и др., 2017; Стрелков и др., 2017]. Однако по-прежнему при возникновении данной нозологии достаточно часто развиваются ортопедические осложнения, приводящие к инвалидизации пациентов [Wynn и др., 2011; Скворцов и др., 2013; Agarwal и др., 2016; Lázaro-Martínez и др., 2017].

Одновременно с этим в настоящее время отмечается рост количества иммунодефицитных состояний у детей [Строев и др., 2011; Костин и др., 2016; Гусейнова и др., 2017; Кошель и др., 2017; Трофимов и др., 2017], которые сопровождаются изменениями в системе гуморального звена иммунитета, фагоцитоза и состава субпопуляций Т-хелперов, В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, цитотоксических Т-клеток, НК-клеток периферической крови [Agarwal и др., 2016; Лебедев и др., 2017; Крестова и др., 2018].

Целью настоящего исследования является анализ локализации очагов поражения и оценка уровня цитокинов, активности системы комплемента и нейтрофилов периферической крови при остром гематогенном остеомиелите.

Объекты и методы исследования

На базе ОБУЗ «Курская областная детская больница № 2» в период с марта 2010 по декабрь 2017 года включительно наблюдались 38 детей в возрасте от 7 до 13 лет (средний возраст 9.2 ± 0.8 лет) с ОГО длинных трубчатых костей с местной (22 ребенка, средний возраст 8.7 ± 0.9 лет) и септико-пиемической формами (16 детей, средний возраст 9.9 ± 0.7 лет). Критериями постановки диагноза ОГО считали характерную клиническую симптоматику, данные лабораторно-инструментальных методов обследования, интраоперационную картину. Группа контроля включала 20 детей того же возраста без признаков хирургических и соматических заболеваний.

Как известно, стандартное лечение детей с ОГО включает следующие этапы: предоперационная подготовка, оперативное пособие и ведение пациентов в послеоперационном периоде (инфузионная, антибактериальная и противогрибковая терапия). Поэтому, согласно сказанному выше (высокая степень риска), считаем целесообразным уже в приемном отделении для оценки степени тяжести состояния и определения дальнейшего объема предоперационной подготовки осматривать пациентов с клиникой ОГО коллегиально (детский хирург, анестезиолог-реаниматолог и педиатр). Продолжительность предоперационной подготовки также определяется в каждом конкретном случае индивидуально, но в среднем не превышает 3 часов ($1 \text{ час } 48 \text{ мин } \pm 16 \text{ мин}$).

Всем детям в экстренном порядке под общим обезболиванием производилось оперативное лечение – наложение остеоперфоративных отверстий и санация гнойного очага.

Исследования периферической крови проводились по стандартным лабораторным методикам в день поступления пациента (перед оперативным лечением) и спустя 3 недели. Так, содержание C_3 , C_4 -компонентов системы комплемента, фактора Н, C_1 -инг., ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 в плазме крови определяли методом твердофазного



иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург).

В качестве критериев активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови использовали процент фагоцитоза, фагоцитарное число и индекс активности фагоцитоза. По реакции восстановления нитросинего тетразолия (спонтанного и стимулированного зимозаном) с расчетом функционального резерва оценивали активность кислородзависимых систем нейтрофилов.

Полученные результаты обрабатывали с использованием методик описательной и вариационной статистики. Достоверность отличий средних арифметических определяли с помощью непараметрических методов, а также коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение

При анализе локализации патологического процесса у детей с ОГО было выявлено, что у наибольшего числа детей в обеих группах локализация процесса была в большеберцовой кости: 36 % в первой группе (у пациентов с местной формой) и 44 % во второй группе (у пациентов со септикопиемической формой) (табл. 1).

На втором месте по частоте локализации патологического очага – бедренная кость: 32 и 31 % случаев в обеих группах соответственно; на третьем месте – плечевая кость: 18 % случаев в обеих группах больных.

Достоверных различий по локализации патологического очага у детей с ОГО в зависимости от формы заболевания выявлено не было. Достоверные различия были получены при анализе частоты развития остеомиелитической флегмоны, т.е. когда имеет место уже экстрamedулярная стадия ОГО, которая чаще была в группе больных с местной формой ОГО по сравнению с группой больных с септикопиемической формой (15 случаев в первой группе и 4 случая во второй группе) (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Характеристика групп пациентов с острым гематогенным остеомиелитом
Characteristics of groups of patients with acute hematogenous osteomyelitis

Признаки	Местная форма (n=22)	Септикопиемическая форма (n=16)
Плечевая кость	4/18	3/18
Бедренная кость	7/32	5/31
Большеберцовая кость	8/36	7/44
Лучевая кость	2/9	1/6
Грудина	1/4	-/-
Остеомиелитическая флегмона	15/68	4/25*

Примечание: * – достоверные отличия средних арифметических ($p < 0.05$; критерий χ^2 в абсолютных значениях).

Полученные эпидемиологические данные согласуются с данными литературы о более тяжелом и быстром течении ОГО при септикопиемической форме заболевания по отношению к местной форме ОГО у детей [Гусейнова и др., 2017; Сажин и др., 2017; Столяров и др., 2017].

У пациентов с местной формой ОГО в плазме крови в день поступления в клинику отмечалось повышение концентрации фактора Н и С₁-ингибитора, а также ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4, С₃-компонента системы комплемента (рис. 1).

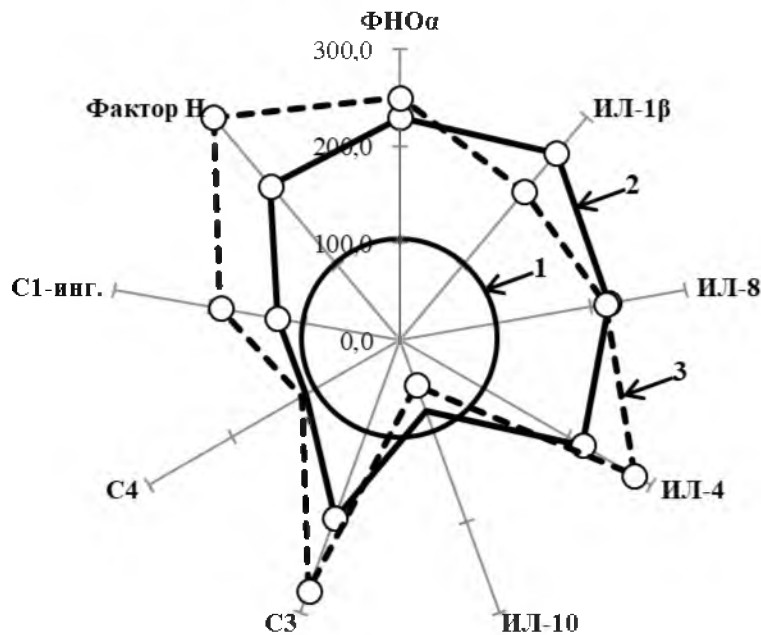


Рис. 1. Уровень цитокинов и компонентов системы комплемента у пациентов с ОГО до лечения: 1 – радиус окружности – значение показателей у здоровых детей (1 группа); 2 – значения показателей у больных ОГО местная форма (2 группа); 3 – значения показателей у больных ОГО септикопиемическая форма (3 группа); О – $p < 0.05$ по отношению к 1 группе

Fig. 1. The level of cytokines and components of the complement system in patients with acute hematogenous osteomyelitis before treatment: 1 – radius of a circle – the value of indicators in healthy children (group 1); 2 – values of indicators in patients with hematogenous osteomyelitis local form (group 2); 3 – values of indicators in patients with hematogenous osteomyelitis septicopiemic form (group 3); О – $p < 0.05$ with respect to group 1

У детей с септикопиемической формой ОГО в плазме крови при поступлении в клинику установлено еще большее возрастание уровня ФНО α , ИЛ-4, С₃-компонента системы комплемента, С₁-ингибитора и фактора Н, при снижении концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-10 (см. рис. 1). У пациентов с ОГО с местной формой заболевания после проведенного лечения нормализуется концентрация ИЛ-8, С₃ и С₄-компонента системы комплемента, С₁-ингибитора и фактора Н (рис. 2).

У детей с ОГО с септикопиемической формой заболевания после проведенного оперативного и консервативного видов лечения нормализуется концентрация только С₄-компонента системы комплемента (см. рис. 2).

У больных ОГО первой группы снижена фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови, о чем свидетельствуют значения фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ), тогда как у больных с септикопиемической формой ОГО возрастает активность кислородзависимых систем активности нейтрофилов: повышены значения НСТ-теста спонтанного и стимулированного зимозаном (НСТ-сп. и НСТ-ст.) (табл. 2).

Согласно полученным данным, отметим, что уже к 21 суткам после начала курса лечения у детей с местной формой ОГО нормализовались показатели функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, тогда как у больных с септикопиемической формой нормализуются только значения фагоцитарного индекса (см. табл. 2).

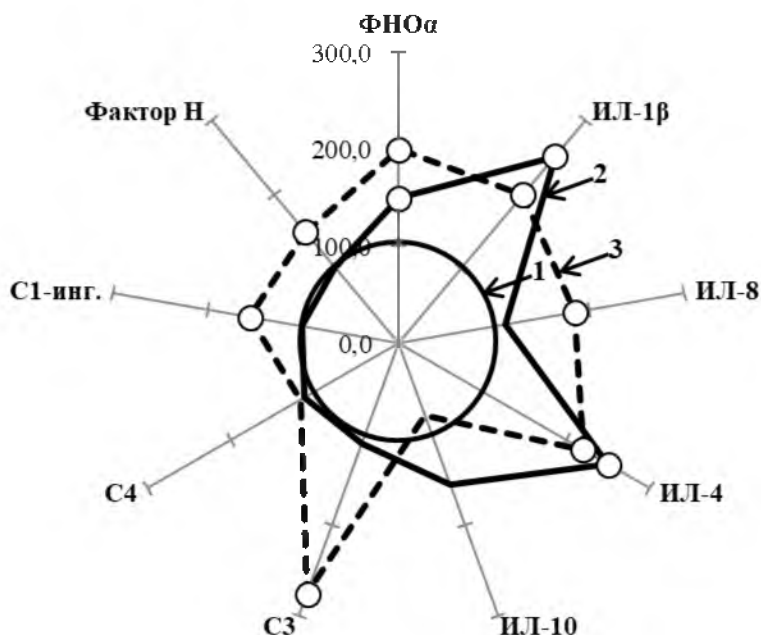


Рис. 2. Уровень цитокинов и компонентов системы комплемента у пациентов с ОГО на 21 сутки с момента поступления в стационар: 1 – радиус окружности – значение показателей у здоровых детей (1 группа); 2 – значения показателей у больных ОГО местная форма (2 группа); 3 – значения показателей у больных ОГО септикопиемическая форма (3 группа); О – $p < 0.05$ по отношению к 1 группе.

Fig. 2. The level of cytokines and components of the complement system in patients with hematogenous osteomyelitis for 21 days from the moment of admission to hospital: 1 – radius of a circle – the value of indicators in healthy children (group 1); 2 – values of indicators in patients with hematogenous osteomyelitis local form (group 2); 3 – values of indicators in patients with hematogenous osteomyelitis septicopiemic form (group 3); O - $p < 0.05$ with respect to group 1

Таблица 2
Table 2

Функционально-метаболическая активность нейтрофилов периферической крови у пациентов с ОГО на фоне проводимого лечения
Functional and metabolic activity of peripheral blood neutrophils in patients with acute hematogenous osteomyelitis during treatment

Показатели	Здоровые доноры	Местная форма (n=22)		Септикопиемическая форма (n=16)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	1	2	3	4	5
ФИ, %	57.1±3.4	47.4±2.5* ¹	58.8±4.7* ²	40.5±2.9* ¹	58.7±4.5* ⁴
ФЧ, абс.	4.5±0.3	3.2±0.2* ¹	4.2±0.3* ²	3.1±0.3* ¹	3.6±0.2* ^{1,4}
НСТ-сп., %	11.9±0.7	12.9±0.9	11.9±1.1	16.2±1.0* ¹	13.8±0.8* ^{1,4}
НСП-ст., %	27.5±2.0	28.8±2.2	28.7±2.4	35.1±2.7* ¹	32.2±2.7* ¹

Примечание:

* – достоверные отличия средних арифметических ($p < 0.05$); цифры рядом со звездочкой – группы, с которыми проводится сравнение.



Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что острый гематогенный остеомиелит (ОГО) – тяжелая гнойно-септическая патология опорно-двигательного аппарата, поражающая детей всех возрастных групп. Согласно нашим наблюдениям при ОГО у детей преимущественно поражаются большеберцовая и бедренная кости, а местная форма заболевания нередко сопровождается развитием остеомиелитической.

При ОГО в детском возрасте определяются выраженные нарушения показателей иммунитета, свидетельствующие о дезорганизованности иммунного гомеостаза. Проявлением чего можно считать повышение концентрации компонентов системы комплемента и провоспалительных цитокинов в периферической крови, при отсутствии «ответной» реакции со стороны противовоспалительного звена иммунитета. Выявленные изменения иммунного статуса после проведенного оперативного и консервативного послеоперационного лечения у детей с ОГО недостаточно полно корригируются, что диктует необходимость поиска и апробирования эффективных средств и способов иммунореабилитации.

Список литературы

References

1. Гусейнова М.Г., Бисаев У.И. 2017. Фармакотерапия флегмоны и одонтогенного остеомиелита челюстных костей. Бюллетень медицинских интернет-конференций, 7 (6): 1279-1284.
Gusejnova M.G., Bisaev U.I. 2017. Farmakoterapija flegmony i odontogenno osteomieli cheljstnyh kostej [Pharmacotherapy of phlegmon and odontogenic osteomyelitis of the jaw bones]. Bjulleten' medicinskih internet-konferencij, 7 (6): 1279-1284. (in Russian)
2. Завадовкая В.Д., Полковникова С.А., Масликов В.М. 2017. Особенности ультразвуковой картины острого гематогенного остеомиелита у детей раннего возраста. Российский электронный журнал лучевой диагностики, 7 (2): 94-101.
Zavadovkaja V.D., Polkovnikova S.A., Maslikov V.M. 2017. Osobennosti ul'trazvukovoj kartiny ostrogo gematogenno osteomieli u detej rannego vozrasta [Features of the ultrasound picture of acute hematogenous osteomyelitis in young children]. Rossijskij jelektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki, 7 (2): 94-101. (in Russian)
3. Жанкин Б.А., Альходжаев С.С., Килыбаев А.К., Джаксыбаев М.Н., Нурлыбеков Д.К. 2017. Ронколейкин в комплексном лечении хронического остеомиелита. Вестник Казахского Национального медицинского университета, 3-2: 225-227.
Zhankin B.A., Al'hodzhaev S.S., Kilybaev A.K., Dzhaksybaev M.N., Nurlybekov D.K. 2017. Ronkolejkin v kompleksnom lechenii hronicheskogo osteomieli [Roncoleukin in the complex treatment of chronic osteomyelitis]. Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta, 3-2: 225-227. (in Russian)
4. Кошель И.В., Щетинин Е.В., Быкова Н.И., Сирак С.В., Гатило Ю.Ю. 2017. Исследование иммуногенных свойств микроорганизмов, выделенных у больных с хроническим остеомиелитом верхней челюсти. Аллергология и иммунология, 18 (2): 106-111.
Koshe' I.V., Shhetinin E.V., Bykova N.I., Sirak S.V., Gatilo Ju.Ju. 2017. Issledovanie immunogennyh svojstv mikroorganizmov, vydelennyh u bol'nyh s hronicheskim osteomielitom verhnjej cheljusti [The study of the immunogenic properties of microorganisms isolated from patients with chronic maxillary osteomyelitis]. Allergologija i immunologija, 18 (2): 106-111. (in Russian)
5. Костин С.В., Гаврилюк В.П., Мучкина В.А., Фетисова И.В., Ефременков А.В., Трофисмов В.В. 2016. Клинико-иммунологическая характеристика острого гематогенного остеомиелита у детей. Научный электронный журнал INNOVA, 4 (5): 6-9.
Kostin S.V., Gavriljuk V.P., Muchkina V.A., Fetisova I.V., Efremenkov A.V., Trofismov V.V. 2016. Kliniko-immunologicheskaja harakteristika ostrogo gematogenno osteomieli u detej [Clinical and immunological characteristics of acute hematogenous osteomyelitis in children]. Nauchnyj jelektronnyj zhurnal INNOVA, 4 (5): 6-9. (in Russian)
6. Крестова Е.И., Лебедев М.Ю., Живцов О.П., Ашкинази В.И. 2018. Оценка эффективности иммуномодулирующей терапии в лечении хронического остеомиелита длинных трубчатых костей. Медицинский альманах, 2 (53): 63-67.

Krestova E.I., Lebedev M.Ju., Zhivcov O.P., Ashkinazi V.I. 2018. Ocenka jeffektivnosti immunomodulirujushhej terapii v lechenii hronicheskogo osteomielita dlennyh trubchatyh kostej [Evaluation of the effectiveness of immunomodulatory therapy in the treatment of chronic osteomyelitis of the long tubular bones]. *Medicinskij al'manah*, 2 (53): 63-67. (in Russian)

7. Лебедев М.Ю., Крестова Е.И., Живцов О.П. 2017. Оценка применения иммуномодулирующей терапии в лечении хронического остеомиелита длинных трубчатых костей. *Современные проблемы науки и образования*, 5: 174-175.

Lebedev M.Ju., Krestova E.I., Zhivcov O.P. 2017. Ocenka primeneniya immunomodulirujushhej terapii v lechenii hronicheskogo osteomielita dlennyh trubchatyh kostej [Evaluation of the use of immunomodulatory therapy in the treatment of chronic osteomyelitis of the long tubular bones]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*, 5: 174-175. (in Russian)

8. Минаев С.В., Филиппева Н.В., Лескин В.В., Тимофеев С.В., Исаева А.В., Шамадаев Э.З., Качанов А.В., Ракитина Е.Н. 2018. Современные подходы к выбору антибактериальной терапии при лечении острого гематогенного остеомиелита у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*, 1 (71): 15-18.

Minaev S.V., Filip'eva N.V., Leskin V.V., Timofeev S.V., Isaeva A.V., Shamadaev Je.Z., Kachanov A.V., Rakitina E.N. 2018. Sovremennye podhody k vyboru antibakterial'noj terapii pri lechenii ostrogo gematogenного osteomielita u detej [Current approaches to the selection of antibacterial therapy in the treatment of acute hematogenous osteomyelitis in children]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*, 1 (71): 15-18. (in Russian)

9. Румянцева Г.Н., Горшков А.Ю., Сергеечев С.П., Михайлова С.И. 2017. Острый метаэпифизарный остеомиелит у детей раннего возраста, особенности течения и диагностики. *Современные проблемы науки и образования*, 4: 41-45.

Rumjanceva G.N., Gorshkov A.Ju., Sergeechev S.P., Mihajlova S.I. 2017. Ostryj metajepifizarnyj osteomielit u detej rannego vozrasta, osobennosti techenija i diagnostiki [Acute metaepiphyseal osteomyelitis in young children, especially the course and diagnosis]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*, 4: 41-45. (in Russian)

10. Сажин А.А., Румянцева Г.Н. 2017. Особенности течения метаэпифизарного остеомиелита у детей раннего возраста. *Тверской медицинский журнал*, 3: 70-72.

Sazhin A.A., Rumjanceva G.N. 2017. Osobennosti techenija metajepifizarnogo osteomielita u detej rannego vozrasta [Features of the course of metaepiphyseal osteomyelitis in young children]. *Tverskoj medicinskij zhurnal*, 3: 70-72. (in Russian)

11. Скворцов А.П., Мустафин И.Г., Андреев П.С. 2013. Оценка иммунологического статуса у больных с ортопедическими последствиями острого гематогенного метаэпифизарного остеомиелита суставов нижних конечностей и его коррекция. *Практическая медицина*, 2 (1-2): 141-143.

Skvorcov A.P., Mustafin I.G., Andreev P.S. 2013. Ocenka immunologicheskogo statusa u bol'nyh s ortopedicheskimi posledstvijami ostrogo gematogenного metajepifizarnogo osteomielita sustavov nizhnih konechnostej i ego korrekciya [Immunity status assessment in patients with orthopedic consequences of acute hematogenous metaepiphysial osteomyelitis of lower limbs' joints and its correction]. *Prakticheskaja medicina*, 2 (1-2): 141-143. (in Russian)

12. Столяров С.А., Бадаян В.А., Попова М.И. 2017. Диагностика хронического остеомиелита костей конечностей на фоне его местных гнойных осложнений в неспециализированных лечебно-профилактических учреждениях. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*, 27 (3): 44-47.

Stoljarov S.A., Badejan V.A., Popova M.I. 2017. Diagnostika hronicheskogo osteomielita kostej konechnostej na fone ego mestnyh gnojnyh oslozhnenij v nespecializirovannyh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenijah [Diagnosis of chronic osteomyelitis of the bones of the extremities against the background of its local purulent complications in non-specialized medical and preventive institutions]. *Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»: rehabilitacija, vrach i zdorov'e*, 27 (3): 44-47. (in Russian)

13. Стрелков Н.С., Кирьянов Н.А., Шкляев П.О. 2017. Морфогенез сосудистых расстройств на ранних стадиях экспериментального остеомиелита. *Актуальные научные исследования в современном мире*, 5-3 (25): 62-64.

Strelkov N.S., Kir'janov N.A., Shkljaev P.O. 2017. Morfogenez sosudistyh rasstrojstv na rannih stadijah jeksperimental'nogo osteomielita [Morphogenesis of vascular disorders in the early stages of



experimental osteomyelitis.]. Aktual'nye nauchnye issledovanija v sovremennom mire, 5-3 (25): 62-64. (in Russian)

14. Строев Ю.В., Блинков Ю.Ю., Конопля А.И., Гаврилук В.П. 2011. Фармакологическая коррекция иммунных и оксидантных нарушений при распространенном перитоните. Фундаментальные исследования. 2: 152-156.

Stroev Ju.V., Blinkov Ju.Ju., Konoplja A.I., Gavriljuk V.P. 2011. Farmakologicheskaia korrekcija immunnyh i oksidantnyh narushenij pri rasprostranennom peritonite [Pharmacological correction of immune and oxidative disorders in patients with peritonitis]. Fundamental'nye issledovanija. 2: 152-156. (in Russian)

15. Трофимов В.В., Гаврилук В.П., Костин С.В., Конопля А.И., Ефременков А.М. 2017. Активность системы комплемента у детей с острым гематогенным остеомиелитом. Медицинская иммунология, 19 (S): 353-354.

Trofimov V.V., Gavriljuk V.P., Kostin S.V., Konoplja A.I., Efremenkov A.M. 2017. Aktivnost' sistemy komplementa u detej s ostrym gematogennym osteomielitom [Activity of the complement system in children with acute hematogenous osteomyelitis]. Medicinskaja immunologija, 19 (S): 353-354. (in Russian)

16. Agarwal A., Aggarwal A.N. 2016. Bone and joint infections in children: acute hematogenous osteomyelitis. Indian J. Pediatr, 83 (8): 817-824.

17. Ariza Jiménez A.B., Núñez Cuadros E., Galindo Zavala R., Núñez Caro L., DíazCordobés Rego G., Urda Cardona A. 2017. Recurrent multifocal osteomyelitis in children: Experience in a tertiary care center. Reumatol Clin, May 19: 6-12.

18. Chiappini E., Mastrangelo G., Lazzeri S. 2016. A case of acute osteomyelitis: an update on diagnosis and treatment. Int. J. Environ. Res. Public Health, 13 (6): 539-541.

19. Dartnell J., Ramachandran M., Katchburian M. 2012. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis. A systematic review of the literature. J. Bone Joint Surgery, 94-B (5): 584-595.

20. Lázaro-Martínez J.L., Tardáguila-García A., García-Klepzig J.L. 2017. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis. Endocrinol Diabetes Nutr. Feb, 64 (2): 100-108.

21. Wynn Jones H., Beckles V.L.L., Akinola B., Stevenson A.J., Harrison W.J. 2011. Chronic haematogenous osteomyelitis in children. J. Bone Joint Surgery, 93-B (8): 1005-1010.