

Боли в спине и стафилококковая бактериемия у пациентов на гемодиализе: необходима бдительность!*

А. Корзетс^{1,3}, Т. Вейнштейн¹, Я. Ори^{1,3}, М. Горен^{2,3},
А. Шаньяк^{1,3}, М. Херман^{1,3}, Д. Зевин^{1,3}, У. Гафтер^{1,3}

¹ Отделение нефрологии и ² отделение рентгенологии, Медицинского центра им. И. Рабина, Петах Тиква;

³ Медицинский институт им. Саклера, Университет Тель-Авива, Израиль

Back pain and Staphylococcal bacteraemia in haemodialysed patients: beware!

Asher Korzets, Talia Weinstein, Yaacov Ori, Menachem Goren,
Avri Chagnac, Michal Hermann, Dina Zevin, Uzi Gafter

Введение

Стафилококковые инфекции часто встречаются у гемодиализных пациентов и бактериемия *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) является частой причиной заболеваемости и смертности этих пациентов. Входными воротами стафилококковой бактериемии в большинстве случаев являются катетер постоянного сосудистого доступа или катетеры центральных вен. Гематогенные осложнения стафилококковой бактериемии включают эндокардит, перикардит, пневмонию и эмпиему [3]. В данной статье описаны два случая, в которых бактериемия метициллин-резистентным штаммом *S. aureus* (MRSA) осложнилась возникновением метастатических очагов инфекции в костной и нервной тканях. Оба пациента жаловались на сильнейшие боли в спине. Важность этого симптома будет обсуждена в дальнейшем.

Описание случаев

Пациент 1. Мужчина 67 лет, лечение хроническим гемодиализом было начато в 1994 г. в связи с терминальной ХПН. В июне 1995 г. фистула на предплечье тромбировалась и больному был имплантирован ПТФ сосудистый протез на правое предплечье. Сосудистый протез также тромбировался в октябре 1995 г. Попытка тромбэктомии оказалась безуспешной. В яремную вену больному был поставлен двухпросветный гемодиализный катетер.

Через 5 дней после этого вмешательства состояние больного ухудшилось. Появились лихорадка, озноб, лейкоцитоз. Катетер был немедленно удален, начато внутривенное введение ванкомицина и гентамицина. Последовательно были взяты посевы крови и содержимого катетера. Они дали рост метициллин-резистентного штамма *S. aureus* (MRSA). Гемодиализ продолжали проводить через временный катетер бедренной вены. Внутривенное введение ванкомицина продолжали в течение трех недель и прекратили только после того, как посевы крови стали стерильными.

Однако в этот период пациент начал жаловаться на сильные боли в спине, в центральной нижней ее части. При физикальном исследовании неврологических расстройств не выявлено, однако при сгибании бедра на 45° возникали боли в спине. Первоначальное рентгенологическое исследование поясничных позвонков патологии не выявило. На протяжении последующих месяцев боли в спине не ослабевали; пациент потерял в весе 5 кг, и уровень сывороточного альбумина снизился до 3,1 г/л. Радиоизотопное исследование костей с технецием также не выявило изменений.

В конце ноября 1995 г. пациент вновь залихорадил, а при посеве крови вновь выделен MRSA. Несмотря на удаление катетера и возобновление комбинированной антибактериальной терапии ванкомицином и клиндамицином, состояние больного продолжало ухудшаться. Компьютерная томография поясничного отдела позвоночника выявила тотальную деструкцию тела L₅ с гнойными массами, сдавливающими дуральный мешок. Был поставлен диагноз гнойного остеомиелита позвоночника со сдавлением спинного мозга. Нам представлялось необходимым хирургическое вмешательство, на которое семья пациента не согласилась. Родственники настояли на выписке. Вскоре после этого пациент умер дома. Вскрытия не производили из-за отказа семьи.

Пациент 2. Женщина 79 лет с терминальной стадией ХПН поступила в отделение в связи с лихорадкой и инфицированием выходного отверстия временного катетера в центральной вене. К этому времени она находилась на постоянном гемодиализе в течение 4 месяцев. В 1981 г. она перенесла операцию по имплантации искусственного коленного сустава слева. За две недели до поступления в отделение пациентка перенесла хирургическое вмешательство по поводу стенозирования артериовенозной фистулы на предплечье. Восстановление прошло без осложнений, и пациентка была выписана с временным катетером центральной вены.

При первоначальном осмотре пациентка была оживлена, но лихорадила. Над областью верхушки сердца и над сонной артерией выслушивался шум. Катетер был удален, начато внутривенное введение цефазолина и гентамицина. Эхокардиография показала кальцификацию задней створки митрального клапана

* Печатается с разрешения Oxford University Press, перевод И.В. Островской.

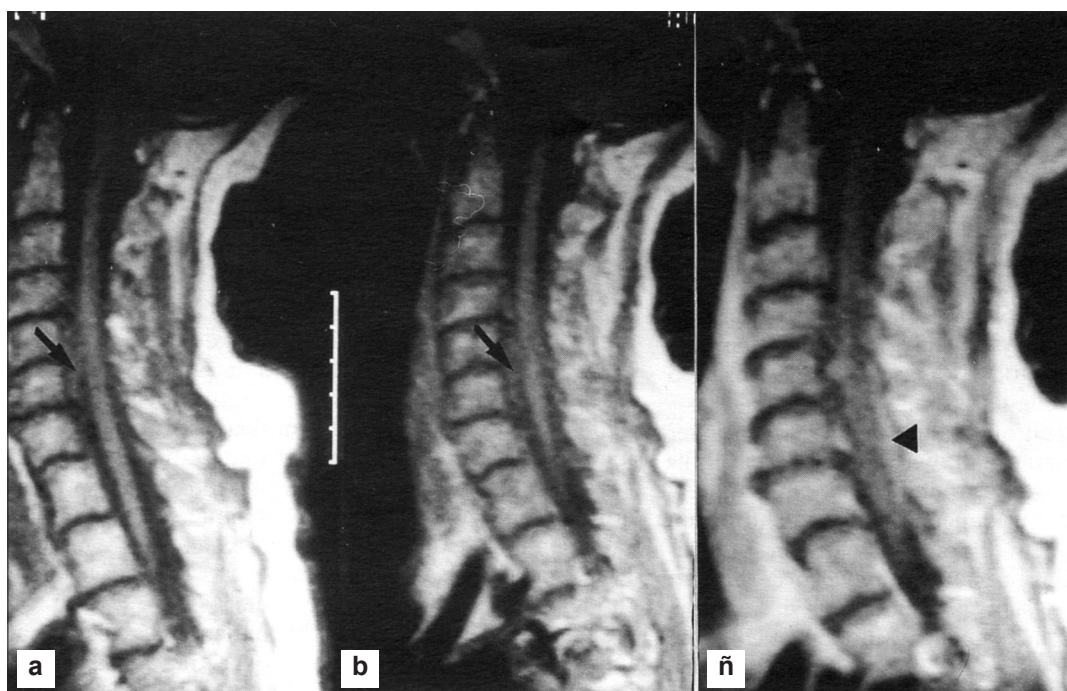


Рис. 1. ЯМР-изображение шейных позвонков: а, б – послойное изображение в сагиттальной плоскости, демонстрирующее утолщение эпидуральной оболочки (стрелка) С₅ и С₆; с – парасагитальный срез слева после в/в введения контрастного вещества. Усиление изображения задней части эпидурального пространства (стрелка)

с митральной недостаточностью. Через 48 часов посев крови дал рост MRSA. Начато внутривенное введение ванкомицина.

На третий день пребывания в стационаре пациентка пожаловалась на боли в шейных позвонках. Через несколько часов при физикальном обследовании выявлялся синдром Горнера слева и вялый парез левой руки. Компьютерная томография шейных позвонков не позволила уточнить диагноз. ЯМР-томография шейных позвонков (рис. 1) показала утолщение эпидуральной оболочки спереди и сзади между С₅ и С₇. Также была выявлена инфильтрация паравerteбральных тканей слева, включая спинной мозг и его ветви от С₅ до С₇. Был поставлен диагноз пиогенной инфекции с возможным абсцессом эпидурального пространства области шеи.

Консультирующий нейрохирург счел, что абсцесс еще не сформировался, и поэтому хирургическое вмешательство не было предпринято. К лечению антибиотиками добавлены фузидиновая кислота и рифампин. Однако в течение нескольких последующих дней температура оставалась высокой, MRSA высеивался из протеза левого коленного сустава и уровень лейкоцитов достиг 34 000 в мм³. В итоге пациентка скончалась от легочно-сердечной недостаточности на 8-й день после поступления.

На вскрытии эпидуральный абсцесс распространялся от 3-го до 6-го шейного позвонка, сопровождался некрозом окружающей соединительной ткани. Остеомиелит обнаружен не был. Неожиданной находкой явились холестериновые эмболы в почках и поджелудочной железе.

Обсуждение

Staphylococcus aureus может вызывать быструю деструкцию кости с остеомиелитом, который является хорошо известным осложнением стафилококковой бактериемии [4, 5]. В одном из исследований 34 из 162

пациентов госпиталя со стафилококковой инфекцией имели остеомиелит [6]. У детей он встречается, как правило, в длинных трубчатых костях, в то время как у взрослых он все чаще и чаще возникает в позвоночнике [3]. Как мы видим у первого из описанных пациентов, диагноз остеомиелита позвоночника часто ставится с опозданием, и эта задержка ведет к распространению гнойного очага и сдавлению спинного мозга с неврологической симптоматикой [4, 7]. Для своевременной постановки такого диагноза необходима настороженность. Основной и наиболее часто встречающийся симптом – боль в спине или шее. Они встречаются у 85% пациентов и могут носить неослабевающий, мучительный характер. Неврологические расстройства возникают только на поздней стадии болезни вследствие деструкции или компрессии вовлеченных позвонков или при проникновении гнойных масс в эпидуральное пространство.

В наше время предпочтительными методами исследования при подозрении на поражения позвоночника являются КТ и МРТ [4, 7, 9]. Обычная рентгенография малоинформативна на ранней стадии заболевания. Радионуклидное исследование костей с технецием также может дать ложноотрицательный результат, особенно если в патологическом процессе превалирует деструкция без какой бы то ни было остеобластной активности. В этой ситуации, однако, может оказаться полезным последовательное сканирование с галлием как для первичной диагностики, так и для последующей оценки эффективности лечения [10]. Преимущество МРТ-исследования обусловлено тремя факторами. Во-первых, диагноз может быть поставлен уже на второй неделе заболевания [11]. Во-вторых, критерии для постановки диагноза остеомиелита позвоночника унифицированы

и включают снижение интенсивности сигнала от тела позвонков по сравнению с T₁ (принимаемым за эталон), исчезновение концевых пластинок, потерю четкости изображения концевых пластинок и снижение интенсивности сигнала межпозвоночных дисков по сравнению с T₂. И, в-третьих, МРТ-исследование может быть методом, который показывает полное или частичное излечение [11].

Лечение остеомиелита позвоночника должно предваряться точным бактериологическим диагнозом. Для начала антибактериальной терапии достаточно положительного посева крови, но, если результат посева сомнительный, то следует произвести пункционную биопсию пораженного участка позвоночника под контролем КТ [13]. У пациентов со стафилококковым остеомиелитом позвоночника основным антибактериальным препаратом остается клоксациллин (cloxacillin). При MRSA следует применять ванкомицин, предпочтительно в комбинации с рифампином или клиндамицином. Мнения о длительности антибактериальной терапии противоречивы. Однако когда Raad и соавторы [14] проанализировали 55 случаев стафилококковой бактериемии, связанной с наличием катетера, то стало ясно, что рецидивы наблюдали только у тех пациентов, длительность антибактериальной терапии которых не превышала 10 дней. Следовательно, стафилококковую бактериемию следует лечить в течение по крайней мере 14 дней, а стафилококковый остеомиелит не менее 2 месяцев. Наконец, в случае появления стафилококковой бактериемии необходимо сразу же удалить катетер из центральной вены [6]. Показания к хирургическому вмешательству включают необходимость постановки гистопатологического и бактериологического диагноза, непрекращающиеся боли, бактериемия, не уступающая антибактериальной терапии, формирование абсцесса и неврологическая симптоматика [7, 9, 15]. Разными авторами были рекомендованы вмешательства как передним, так и задним доступом, но основная цель операции состоит в удалении некротизированной кости и окружающей ткани и разрушенного расплавленного позвонка. После резекции показано протезирование удаленного позвонка. Это может позволить более раннее восстановление двигательной активности пациента [9, 16, 17]. В одном из исследований Arnold и соавторы [9] описали 33 пациента, перенесших хирургическое вмешательство. Двадцать девять пациентов имели неврологическую симптоматику; у 11 был тяжелый парапарез, и у 10 из них удалось достичь хорошего функционального восстановления. В целом операция может снять боль, уменьшить неврологическую симптоматику и позволяет ускорить реабилитацию даже у пожилых пациентов [16, 18].

Эпидуральные абсцессы также наблюдаются все более часто, особенно у лиц, употребляющих внутривенные наркотики, и у пациентов, подвергавшихся эпидуральной анестезии [19]. Две свежих публикации [20, 21] подчеркивают актуальность этой проблемы у диализных пациентов. Obrador и Levenson [20] детально описали 12 случаев. У девяти пациентов был инфицирован постоянный или временный доступ центральной вены. *Staphylococcus aureus* был высеян у всех 12 пациентов. Главным симптомом была боль в спине, независимо от уровня поражения. Лихорадка наблюдалась

лишь у 5 из 12 больных. Прогрессирующий абсцесс выражался в неврологической симптоматике, такой, как потеря чувствительности, дисфункция сфинктеров и полный паралич. Диагноз был подтвержден либо ЯМР-томографией (чувствительность – 80%), либо КТ (чувствительность – 100%). Лечение базировалось на длительной терапии антибиотиками и хирургическом вмешательстве с целью декомпрессии. Пять пациентов были оперированы в течение одной недели от момента появления неврологической симптоматики. У троих пациентов наступило полное излечение. Однако у всех шести пациентов, которым оперативное вмешательство было проведено с запозданием, остались тяжелые неврологические расстройства [20]. В 1996 г. Kovalik и соавторы [21] описали результаты своих наблюдений у 10 гемодиализных пациентов. У восьми больных стоял катетер центральной вены. «Сохранность» катетера в центральной вене после недавно перенесенной стафилококковой бактериемии была достигнута у пяти пациентов. Протоколы «сохранения» катетеров включали антибактериальную терапию без удаления катетера. У троих из этих пациентов впоследствии развились стафилококковые эпидуральные абсцессы.

Данные двух вышеуказанных статей полностью согласуются с более полными обзорами по спинальным эпидуральным абсцессам. Боли в спине и корешковые боли являются первым «намеком» в диагностике, но прогрессирование явного пареза может наступить довольно быстро [22–24]. ЯМР-томография с контрастным усилением является предпочтительным методом как для ранней диагностики, так и для подтверждения ликвидации абсцесса [22, 23, 25, 26]. Если ЯМР-исследование по-прежнему показывает увеличение контраста в области абсцесса, несмотря на очевидное улучшение клинической картины, это может указывать на формирование фиброзной ткани на месте абсцесса, а не на активное воспаление [27]. В такой ситуации для уточнения характера поражения может помочь сцинтиграфия с галлием [28].

Терапевтический подход основывается на длительной антибактериальной терапии и хирургическом вмешательстве, направленном на декомпрессию [22, 23]. Следует иметь в виду, что если хирургическое вмешательство имеет шансы на успех, то оно должно быть выполнено немедленно до появления пареза [25, 28]. Из пяти пациентов, описанных Мак с соавторами [29], ни у одного не наступило полного восстановления неврологических функций после полного остро возникшего паралича. Консервативное лечение должно быть применено лишь у небольшой группы пациентов, у которых не наблюдается неврологической симптоматики и которые, очевидно, отвечают на антибактериальную терапию. В противном случае единственным показанием к консервативной терапии может быть лишь невозможность перенести хирургическое вмешательство [22, 30, 31].

В заключение следует особо отметить опасность вновь возникших и интенсивных болей в спине у гемодиализных пациентов, недавно перенесших эпизоды стафилококковой бактериемии. Важно, что лихорадка не во всех случаях сопровождает остеомиелит позвоночника или спинальный эпидуральный абсцесс у таких пациентов. Как диагностический метод ЯМР-ис-

следование имеет ряд преимуществ. Его можно использовать как неинвазивный высокочувствительный метод ранней диагностики. Однако если клиническая картина все же остается подозрительной, но диагноз не подтверждается данными ЯМР-исследования, следует тут же произвести КТ-миелографию. В случаях остеомиелита позвоночника, как и эпидурального абсцесса, необходимо микробиологическое исследование, но начало антибактериальной терапии, направленной против *S. aureus*, является логичной и правильной тактикой ведения таких больных. Центральную роль в успешном лечении и остеомиелита и эпидурального абсцесса играет хирургическое вмешательство. Оно должно быть выполнено при первых проявлениях неврологических симптомов. Нехирургический подход, особенно при эпидуральном абсцессе, преисполнен опасности. Два пациента, описанных выше, скончались. Один из-за запоздалой диагностики, другая, возможно, из-за отказа от операции.

Наконец, недавнее исследование проливает свет на интересный теоретический аспект инфекции *S. aureus* и способности этого микроорганизма к деструкции костной ткани [5, 32, 33]. Исследования *in vitro* на культуре костной ткани показали, что поверхностные белки *S. aureus* способны стимулировать клетки-мишени к высвобождению остеолитических цитокинов, таких, как интерлейкин-1 и фактора некроза опухолей (TNF). Такая резорбция кости может подавляться специфическим антагонистом рецептора интерлейкина-1 и моноклональными антителами к TNF [5].

Литература

1. Bommer J. Medical complications of the long-term dialysis patient. In: Cameron S, ed. Oxford textbook of nephrology. Oxford University Press, Oxford 1992; 1452–1453.
2. Torda AJ, Gottlieb T, Bradbury R. Pyogenic vertebral osteomyelitis: analysis of 20 cases and review. Clin Infect Dis 1995; 20: 320–328.
3. Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (including Toxic Shock Syndrome). In: Mandell G.L., ed. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, New York 1995; 1754–1776.
4. Carragee EJ. Pyogenic vertebral osteomyelitis. J Bone Joint Surg Am 1997; 79: 874–880.
5. Nair S, Song Y, Meghji S, Reddi K, Harris M, Ross A, Poole S, Wilson M, Henderson B. Surface-associated proteins from *Staphylococcus aureus* demonstrate potent bone resorbing activity. J Bone Miner Res 1995; 10: 726–734.
6. Musber DM, Lamm N, Darouiche RO, Young EJ, Hamill RJ, Landon G.C. The current spectrum of *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary care hospital. Medicine 1994; 73: 186–208.
7. Calderone RR, Larsen JM. Overview and classification of spinal infections. Orthop Clin North Am 1996; 27: 1–8.
8. Strausbaugh LJ. Vertebral osteomyelitis. How to differentiate it from other causes of back pain. Postgrad Med 1995; 97: 147–148.
9. Arnold P.M., Baek P.N., Bernardi R.J., Luck E.A., Larson S.J. Surgical management of non-tuberculous thoracic and lumbar vertebral osteomyelitis: report of 33 cases. Surg Neurol 1997; 47: 551–561.
10. Palestro C.J. The current role of gallium imaging in infection. Semin Nucl Med 1994; 24: 128–141.
11. Carragee EJ. The clinical use of magnetic resonance imaging in pyogenic vertebral osteomyelitis. Spine 1997; 22: 780–785.
12. Dagirmanjian A, Schils J, McHenry M, Modic M.T. MR imaging of vertebral osteomyelitis revisited. Am J Roentgenol 1996; 167: 1539–1543.
13. Al-Soub H, Uwaydab AK, Hussain AH. Vertebral osteomyelitis in Qatar. Br J Clin Pract 1994; 48: 130–132.
14. Raad II, Sabbagh MF. Optimal duration of therapy for catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia: a study of 55 cases and review. Clin Infect Dis 1992; 14: 75–82.
15. Ozuna R.M., Delamarter R.B. Pyogenic vertebral osteomyelitis and postsurgical disc space infections. Orthop Clin North Am 1996; 27: 87–94.
16. Fang D, Cheing KM, Dos-Remedios ID, Lee YK, Leong J.C. Pyogenic vertebral osteomyelitis: treatment by anterior spinal debridement and fusion. J Spinal Disord 1994; 7: 173–180.
17. Rath SA, Neff U, Schneider O, Richter HP. Neurosurgical management of thoracic and lumbar vertebral osteomyelitis and discitis in adults: a review of 43 consecutive surgically treated patients. Neurosurgery 1996; 38: 926–933.
18. Gepstein R, Folman Y, Lidor C, Barchilon V, Catz A, Hillel T. Management of pyogenic vertebral osteomyelitis with spinal cord compression in the elderly. Paraplegia 1992; 30: 795–798.
19. Nussbaum E.S., Rigamonti D., Standiford H., Numaguchi Y, Wolf AL, Robinson W.L. Spinal epidural abscess: a report of 40 cases and review. Surg Neurol 1992; 38: 225–231.
20. Obrador G.T., Levenson D.J. Spinal epidural abscess in haemodialysis patients: report of 3 cases and review of the literature. Am J Kidney Dis 1996; 27: 75–83.
21. Kovalik E.C., Raymond J.R., Albers F.J., Berkoben M., Butterly D.W., Montella B, Conlon P.J. A clustering of epidural abscesses in chronic hemodialysis patients: risks of salvaging access catheters in cases of infection. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 2264–2267.
22. Darouiche R.O., Hamill R.J., Greenberg S.B., Weathers S.W., Musber D.M. Bacterial spinal epidural abscess. Review of 43 cases and literature survey. Medicine 1992; 71: 369–385.
23. Redekop G.J., Del-Maestro R.F. Diagnosis and management of spinal epidural abscess. Can J Neurol Sci 1992; 19: 180–187.
24. Rigamonti D., Liem L., Wolf AL, Fiandaca M.S., Numaguchi Y, Hsu F.P., Nussbaum E.S. Epidural abscess in the cervical spine. Mt Sinai J Med 1994; 61: 357–362.
25. Teman AJ. Spinal epidural abscess. Early detection with gadolinium magnetic resonance imaging. Arch Neurol 1992; 49: 743–746.
26. Lang I.M., Hughes D.G., Jenkins J.P., St-Clair-Forbes W, Mc Kenna F. MR imaging appearances of cervical epidural abscess. Clin Radiol 1995; 50: 466–471.
27. Sadato N., Numaguchi Y., Rigamonti D., Kodama T., Nussbaum E., Sato S., Rothman M. Spinal epidural abscess with gadolinium-enhanced MRI: serial follow-up studies and clinical correlations. Neuroradiology 1994; 36: 44–48.
28. Klein M., Ahn C.S., Drum D.E., Tow D.E. Gallium-67 scintigraphy as an aid in the detection of spinal epidural abscess. Clin Nucl Med 1994; 19: 761–762.
29. Mak KH, Au KK, Fung KY, Chan Y.W. Spinal epidural abscess: a report of 9 cases and the use of intra-operative ultrasonography. Aust NZ J Surg 1996; 66: 287–290.
30. Hanigan W.C., Asner N.G., Elwood P.W. Magnetic resonance imaging and the nonoperative treatment of spinal epidural abscess. Surg Neurol 1990; 34: 408–413.
31. Khanna R.K., Malik G.M., Rock J.P., Rosenblum M.L. Spinal epidural abscess: evaluation of factors influencing outcome. Neurosurgery 1996; 39: 958–964.
32. Cunningham R, Cockayne A, Humphreys H. Clinical and molecular aspects of the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bone and joint infections. J Med Microbiol 1996; 44: 157–164.
33. Nair S.P., Meghji S., Wilson M., Reddi K., White P., Henderson B. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. Infect Immune 1996; 64: 2371–2380.