

Морфометрические характеристики костной ткани в условиях лечения экспериментального туберкулезного остита противотуберкулезными препаратами и бисфосфонатами

В.В. Петухова¹, А.Ю. Мушкин^{1,2}, М.М. Костик³, Н.М. Блюм⁴,
Е.О. Богданова⁴, Т.И. Виноградова¹, А.С. Кафтырев¹, В.А. Евсеев¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

⁴ООО «Межрегиональный лабораторный центр», Санкт-Петербург

Morphometric characteristics of bone tissue in the treatment of experimental tuberculous osteitis with anti-tuberculosis drugs and selective inhibitors of bisphosphonates

V. Petukhova¹, A. Mushkin^{1,2}, M. Kostik³, N. Blum⁴,
E. Bogdanova⁴, T. Vinogradova¹, A. Kaftyrev¹, V. Evseev¹

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University

³St. Petersburg State Pediatric Medical University

⁴«Interregional Laboratory Center» LLC, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Введение. Влияние селективных ингибиторов остеолизиса — бисфосфонатов на восстановление костной ткани после хирургической резекции костных инфекционных очагов не изучено. **Цель:** изучение морфометрических особенностей восстановления кости на фоне применения бисфосфонатов после хирургического лечения экспериментального туберкулезного остита. **Материалы и методы исследования.** У 21 половозрелого кролика-самца породы шиншилла создана модель туберкулезного остита дистального эпи-

метафиза бедренной кости. После удаления очага с костной пластикой сформированы три группы животных в зависимости от схемы медикаментозного лечения: получавших только противотуберкулезную терапию (ПТТ), ПТТ и бисфосфонаты (БФ) и только БФ. При выведении животных из эксперимента через 3 и 6 мес после операции проведен забор аутопсийного материала и изготовление гистологических срезов толщиной 3–5 мкм с последующим морфометрическим исследованием по оцифрованным изображениям препаратов. **Результаты исследования.** Через 3 мес

после операции отмечена статистически достоверно большая толщина костных балок в группе кроликов, получавших терапию ПТТ + БФ, через 6 мес — получавших только БФ ($p < 0,001$). Во всех исследуемых группах через 6 мес после операции достигнуто купирование специфического туберкулезного воспаления более чем в 50% наблюдений. **Выводы.** Применение БФ в лечении экспериментального туберкулезного остита не влияет на частоту обнаружения и площадь специфического воспаления, при этом обеспечивает наибольшие значения толщины костных балок на сроках 3 и 6 мес после оперативного лечения.

Ключевые слова: туберкулез, бисфосфонаты, остит, остеомиелит, костная плотность

Summary

Introduction. The effect of bisphosphonates on bone recovery after surgical treatment of osteitis has not been fully understood. **Aim:** To study morphometric features of bone restoration when bisphosphonates are used after the surgical treatment of experimental tuberculous osteitis. **Material and methods.** Experimental model of TB

osteitis of distal femur was produced in 21 sexually mature chinchilla male rabbits of distal epimetaphys of femoral bone. After resection of the locus and osteoplasty, 3 study arms have been formed depending on the medication therapy: anti-TB drugs only, anti-TB drugs + bisphosphonates (BF) and BF only. After the end of experiment, 3 and 5 months after surgery, material was harvested in autopsy and histological sections 3–5 microns thick were morphometrically studied on the basis of digital images of the preparations. **Results.** 3 months after the operation, a greater thickness of the bone rods was noted in the group of rabbits treated with anti-TB drugs + BF, after 6 months — in those treated with BF only ($p < 0,001$). In all the studied groups, relief of specific TB inflammation was achieved in 50–75% of cases 6 months after surgical treatment. **Conclusions:** The use of BF in the treatment of experimental tuberculous osteitis does not impact the frequency of detection and the area of specific inflammation, while providing the greatest thickness of the bone rods at 3 and 6 months after surgical treatment.

Key words: bone tuberculosis, bisphosphonates, osteitis, bone density

Введение

Особенностью поражения костей при туберкулезе является формирование обширных зон деструкции, причем наличие ограниченных форм заболевания (оститов) характерно для пациентов детского возраста [1, 2].

Современное комплексное лечение костно-суставного туберкулеза заключается в хирургической резекции патологических очагов и проведении длительной противотуберкулезной терапии (ПТТ), подобранной согласно чувствительности штамма микобактерий [3, 4]. С целью активного восстановления костной ткани после хирургической резекции используется костная пластика, при выполнении которой предпочтение отдается аллогенным биологическим, композитным или небологическим костно-пластическим материалам [5, 6]. Однако даже наличие остеокондуктивных, остеоиндуктивных или остеогенных свойств таких материалов не исключает на начальных стадиях адаптации их естественную частичную резорбцию и, следовательно, потерю пластических свойств. На фоне исходного инфекционно-воспалительного процесса восстановление кости протекает длительно, может быть неполным и сопровождаться формированием остаточных полостей и деформаций [7].

Возможности оптимизации восстановления костной ткани при инфекционных остеомиелитах в на-

стоящее время не исследованы; более того, сам факт инфекционного процесса порой рассматривается как ограничение к применению пластического материала. Тем не менее одним из методов направленного воздействия на процессы остеорепарации может быть применение бисфосфонатов (БФ) — селективных ингибиторов остеолитического, тормозящих дифференцировку остеокластов из клеток-предшественников и одновременно обладающих противовоспалительной активностью [8–17].

Основными эффектами БФ являются увеличение минеральной плотности костной ткани, снижение частоты переломов, уменьшение болевого синдрома [18]. Одним из критериев эффективности такого лечения могут быть морфометрические характеристики костной ткани, оценить которые полноценно возможно только в рамках экспериментального исследования. Теоретически применение БФ может быть эффективным и при лечении костно-суставного туберкулеза, также протекающего с явлениями локального остеопороза.

Цель исследования

Цель работы: изучение морфометрических особенностей восстановления кости на фоне применения бисфосфонатов после хирургического лечения экспериментального туберкулезного остита.

Материалы и методы исследования

Материал исследования — аутопсийный материал 21 лабораторного животного (кролики-самцы породы шиншилла) с биологической моделью туберкулезного остита. Схема исследования представлена в табл. 1.

Предмет исследования — влияние БФ, применяемых после стандартного хирургического и медикаментозного лечения туберкулезного остита, на процессы восстановления костной ткани.

Для создания модели туберкулезного остита использована ранее запатентованная методика локальной инокуляции чувствительного к химиопрепаратам высокопатогенного штамма *M. tuberculosis* H37Rv (1×10^6 КОЕ) в медиальный мышечелок бедренной кости животного [19]. Положительный результат инфицирования подтверждается через 4 нед по данным оценки Диаскинтеста (внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, оцениваемая через 72 ч после постановки), после которого, в соответствии со стандартами оказания противотуберкулезной помощи [3, 4], всем животным назначалась противотуберкулезная терапия (ПТТ) с учетом известной чувствительности лабораторного штамма тремя препаратами в стандартных дозировках (изониазид — 10 мг/кг, этамбутол и пиразинамид 20 мг/кг перорально 5 раз в неделю).

Сформированы 3 экспериментальные и 1 контрольная (1-я) группы (табл. 1).

Оперативное лечение в экспериментальных группах заключалось в выполнении резекции патологических очагов (размер очагов составлял до $0,027 \text{ см}^3$) в пределах здоровых тканей с костной пластикой пострезекционного дефекта гранулами остеопластического имплантата Osteoset®2DBM Pellets [1–3 гранулы (3 мм) имплантата до плотного заполнения пострезекционной костной полости].

Однократное введение БФ (препарат памидроновой кислоты, 3 мг/мл) выполнено через 10 дней после оперативного лечения в группах № 3 и 4 в дозе 1 мг/кг внутривенно медленно (применена дозировка, используемая у пациентов детского возраста с небактериальным остеомиелитом).

Выведение из эксперимента осуществляли согласно Рекомендациям Европейской комиссии по эвтаназии животных на сроках 3 и 6 мес после оперативного лечения. Выполнен забор дистального эпиметадиафиза модельных бедренных костей. Аутопсированный материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Изготовление микропрепаратов выполняли с получением срезов толщиной 3–5 мкм, окраска гематоксилином и эозином.

Инфицирование: инокуляция штамма *M. tuberculosis* H37Rv (1×10^6 КОЕ) в медиальный мышечелок бедренной кости; ПТТ — противотуберкулезная терапия (изониазид — 10 мг/кг, этамбутол и пиразинамид 20 мг/кг перорально 5 раз в неделю); операция — резекции патологических очагов в пределах здоровых тканей с костной пластикой гранулами имплантата Osteoset®2DBM Pellets; БФ — бисфосфонаты (памидроновая кислота 1 мг/кг внутривенно).

1-я группа — контрольная (естественное течение туберкулезного остита — весь период эксперимента до выведения); 2–4-я группы — экспериментальные с проведением хирургического лечения туберкулезного остита с костной пластикой. Дальнейшее дифференцирование по вариантам медикаментозного лечения: группа № 2 — ПТТ весь период эксперимента до выведения; 3-я группа — БФ однократно, ПТТ весь период эксперимента до выведения; 4-я группа — БФ однократно, ПТТ после операции не пролонгировалась.

Морфометрическое исследование выполняли по оцифрованным на сканере Pannogatic изображениям препаратов с использованием программ анализа

Таблица 1

Схема исследования

| Группа | Число животных | Инфицирование | Диаскинтест | ПТТ | ПТТ | Операция | БФ | Выведение * | Выведение * |
|---------------------------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| 1-я | 3 | + | + | + | – | – | – | 1 | 2 |
| 2-я | 4 | + | + | + | + | + | – | 2 | 2 |
| 3-я | 7 | + | + | + | + | – | + | 3 | 4 |
| 4-я | 7 | + | + | + | – | + | + | 3 | 4 |
| Опорные точки эксперимента, кратность | | Начало эксперимента, однократно | 4 нед после инфицирования, однократно | 72 ч после Диаскинтеста, 2 нед | Продолжение весь период эксперимента | 6 нед после инфицирования, однократно | 10 дней после операции, однократно | 3 мес после операции (4,5 мес после заращения) | 6 мес после операции (7,5 мес после заращения) |

* Число животных.

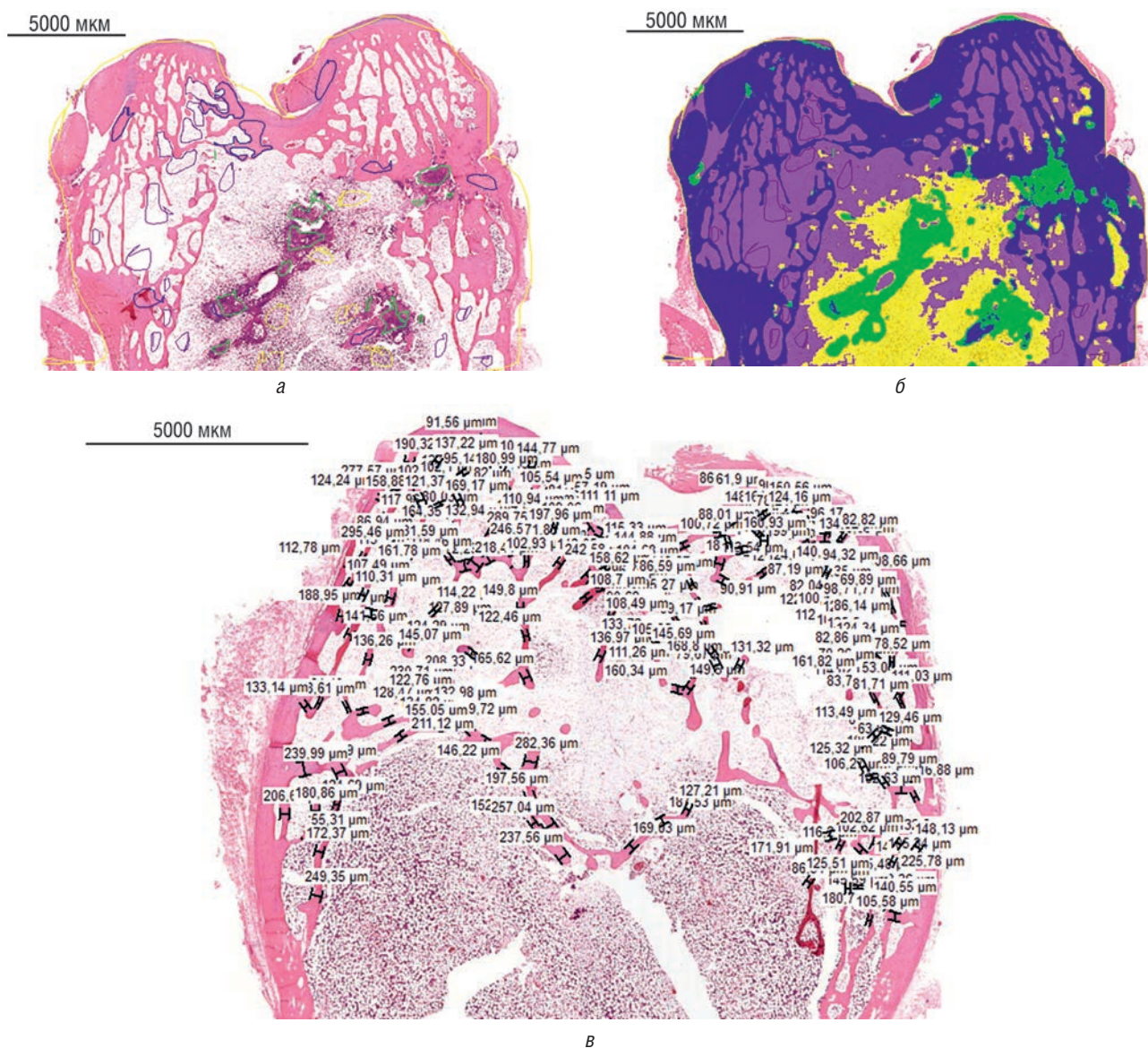


Рис. 1. Пример дифференцированного подсчета площадей разных участков ткани в программе морфометрического анализа изображений Orbit Image Analysis (*a, б*) и толщины балок в программе Pannoramic Viewer (*в*) на оцифрованном гистологическом препарате эпифизарной части дистальных участков бедренных костей

изображений Orbit Image Analysis и Pannoramic Viewer (рис. 1). Для оценки количества и структуры костной ткани в рамках исследования оценивали в эпифизарной части дистальных отделов бедренных костей следующие морфометрические параметры:

- 1) площадь (S) костной ткани в препарате и ее долю от площади препарата в процентах (%) (площадью препарата считали площадь дистального эпифиза бедренной кости, проксимальной границей которой являлась эпифизарная пластинка);
- 2) площадь специфического воспаления (некроза, инфильтрата, фиброза) и ее долю от площади препарата (в %);
- 3) усредненную толщину костных балок (мкм).

Статистический анализ данных выполняли при помощи программного пакета Statistica 10. Для сравнения выборок использовали непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни для независимых выборок.

Результаты исследования

Во время эксперимента ни у одного кролика не зафиксированы нежелательные явления на введение БФ или ПТТ или летальные исходы.

Модель туберкулезного остита подтверждена результатами положительных иммунологических тестов (Диаскинтест, подтверждение эффективного инфицирования), наличием специфических грануляций

Морфометрический анализ препаратов эпифизов бедренных костей кроликов

| Группа | Площадь костных балок, Ме, % | | Толщина костных балок, Ме, мкм | | Площадь специфического воспаления, Ме, % | |
|--------|------------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------------|--|------------------------|
| | 3 мес | 6 мес | 3 мес | 6 мес | 3 мес | 6 мес |
| 1-я* | 28,0% (28,0; 28,0) | 24,0 (21,0; 27,0) | 251,0 (251,0; 251,0) | 139,0 (106,0; 172,0) | 45 (45,0; 45,0) | 40,5 (40,5; 40,5)** |
| 2-я | 29,0 (26,0; 32,0) | 27,5 (23,0; 32,0) | 144,5 (139,0; 150,0) | 114,8 (110,0; 119,5) | 27,5 (10,0; 45,0) | 1 (0; 1) |
| 3-я | 32,0 (21,0; 35,0) | 31,0 (13,0; 32,0) | 157,0*** (133,0; 169,0) | 124,0*** (116,0; 143,0) | 25,0 (8,0; 50,0) | 3,5 (1,0; 23,5) |
| 4-я | 35,0 (23,0; 39,0) | 33,0 (28,5; 34,0) | 129,0 (121,0; 179,0) | 148,5*** (134,5; 156,0) | 28,0 (1,0; 48,0) | 8 (14,5; 13,5) |

* Животные из группы № 1 выводились из эксперимента параллельно с экспериментальными, для всех групп срок аутопсии составляет 4,5 и 7,5 мес от момента создания модели туберкулезного остита.

** Один препарат исключен из исследования ввиду развития пареоосального специфического воспаления.

*** $p < 0,001$, среди 2–4-й групп.

и выявлением ДНК *M. tuberculosis* в операционном материале 2–4-й групп, а также выявлением *M. tuberculosis* в аутопсийном материале 1-й (контрольной) группы.

Результаты морфометрического анализа препаратов бедренных костей представлены в табл. 2 и на рис. 2–5.

Анализ воспалительной реакции

Через 3 мес после операции (4,5 мес после инфицирования) текущий специфический воспалительный процесс в группе контроля заражения занимает 45% от площади препарата; во 2–4-й группах — от 33,3 до 50% без статистически значимых различий. В очагах специфического воспаления преобладают фазы ин-

фильтрации и отграничения, максимально процесс отграничения выражен в 4-й группе. Некроз занимает от 8,9 до 25% площади воспаления с максимальным значением в 3-й группе (см. рис. 2).

На сроке 6 мес после оперативного лечения во 2-й, 3-й и 4-й группах по сравнению с 1-й (контрольной) группой достигнута положительная динамика в виде нивелирования специфического туберкулезного воспаления более чем у половины животных: остаются единичные образцы с текущей активностью. Преобладают фазы инфильтрации и отграничения. Во 2-й группе площадь воспаления не превышала 1% с преобладанием остаточных продуктивных воспалительных инфильтратов с ремодуляцией костной ткани, в 3-й группе площадь вос-

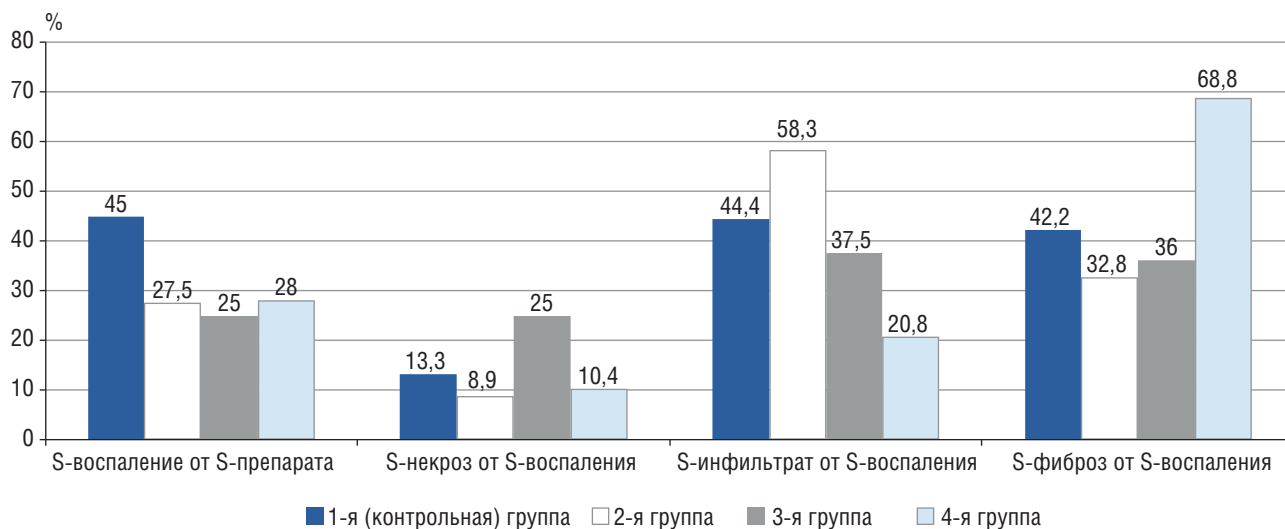


Рис. 2. Характер и распространенность воспаления, Ме, срок наблюдения 3 мес

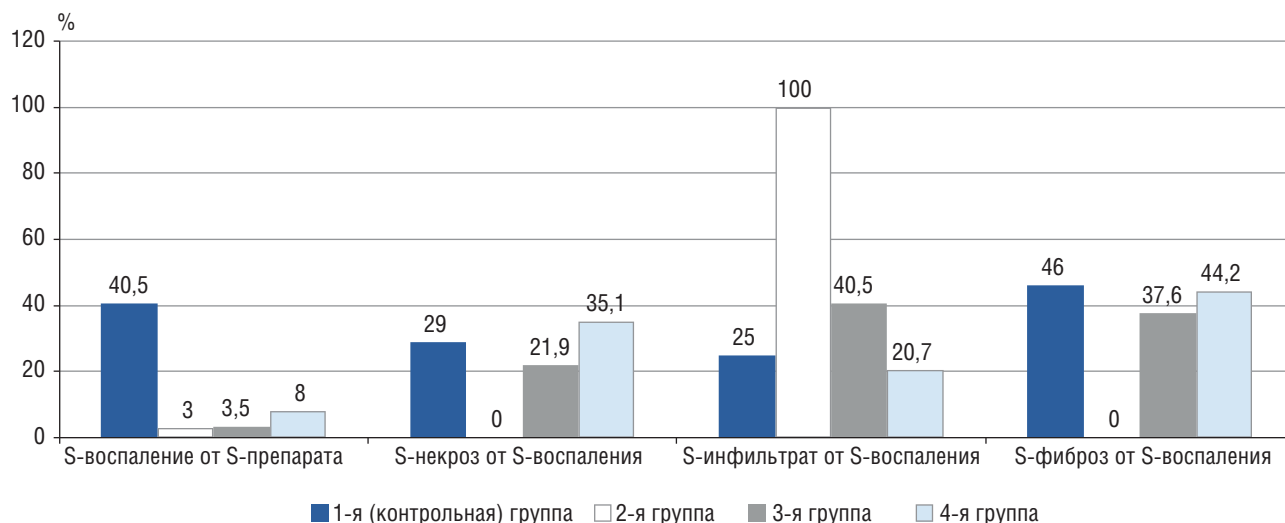


Рис. 3. Характер и распространенность воспаления, Ме, срок наблюдения 6 мес

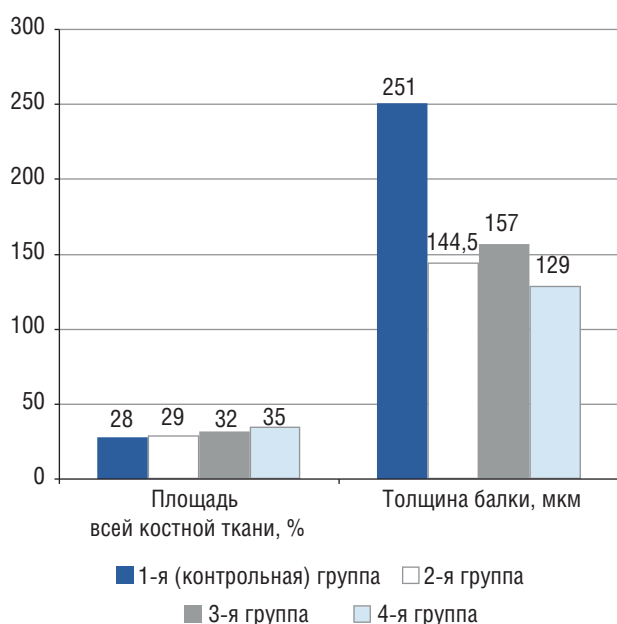


Рис. 4. Площадь костной ткани и толщина балок в эпифизарной зоне, Ме, срок наблюдения 3 мес

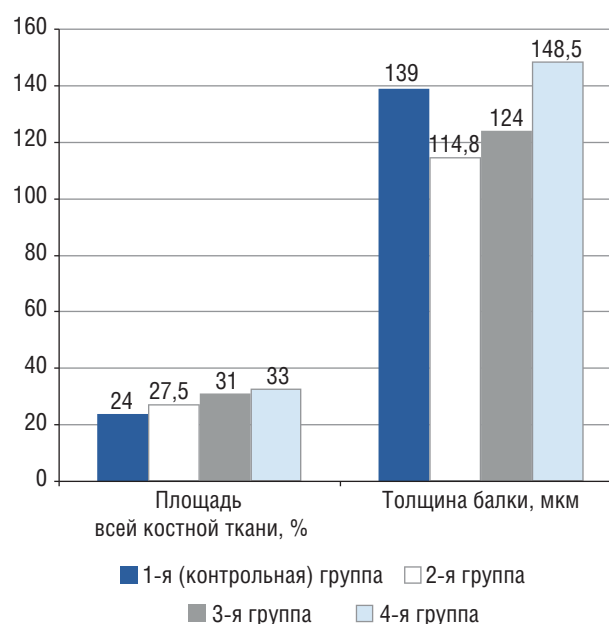


Рис. 5. Площадь костной ткани и толщина балок в эпифизарной зоне, Ме, срок наблюдения 6 мес

паления составляет 42% с выраженным процессом некротизации, в 4-й группе — 17% с ограниченным очагом некроза. При этом достоверные различия по течению туберкулезного процесса между животными 2-й, 3-й и 4-й групп не определяются, несмотря на отсутствие ПТТ в 4-й группе (см. рис. 3).

Морфометрический анализ костной ткани

Через 3 мес после операции (4,5 мес после инфицирования) максимальная толщина костных балок определяется в 1-й группе ($p < 0,001$), что можно объяснить отсутствием хирургического лечения и, соот-

ветственно, кюретажа костной ткани. Среди животных 2–4-й групп максимальные значения толщины костных балок определяются в 3-й группе ($p < 0,001$) при отсутствии статистически достоверных различий площади костной ткани эпифиза (см. рис. 4).

Через 6 мес после операции при анализе аутопсированных препаратов толщина костных балок в зоне операции у получавших БФ животных (3-я и 4-я группы) достоверно выше, чем у животных, получавших только ПТТ ($p < 0,001$). При этом среднее значение толщины балок вариабельно и не согласуется

со значением площади. Из всех групп самые большие относительные значения площади костной ткани в эпифизе и толщины балок отмечаются в 4-й группе, т.е. у животных, получавших после операции только БФ (см. рис. 5).

Обсуждение результатов

В настоящее время в клинической практике оценка состояния костной ткани у пациентов с инфекционными поражениями скелета базируется на визуализационных (рентгенологических, МРТ) и денситометрических данных. При этом достоверность результатов определяется техническими характеристиками используемого оборудования и особенностями области исследования. В результате наиболее информативными являются данные, свидетельствующие только лишь о степени минерализации кости, но не о ее качественных характеристиках, при этом процессы, протекающие с формированием зон склероза, могут неадекватно оцениваться в отношении минеральной плотности кости ввиду скиалогического эффекта.

В отличие от клинических возможностей, эксперимент допускает гистологическое исследование материала на этапах терапевтического лечения и реконвалесценции, при этом морфометрический анализ препаратов позволяет оценить не только косвенные показатели минерализации кости, но и ее качество: толщину и площадь костных балок.

В проведенном экспериментальном исследовании, ограниченном небольшим размером исследуемого объекта (бедренная кость кролика), применение стандартной КТ с шагом 1 мм или денситометрии не позволило бы достоверно оценить качественные характеристики костной ткани. Учитывая эффект увеличения минеральной плотности костной ткани при применении бисфосфонатов, именно морфометрические данные позволяют ответить на вопрос: действительно ли улучшилось восстановление кости в зоне хирургической резекции или лишь повысилась ее минерализация?

Полученные в ходе исследования данные позволяют утвердительно ответить на первую часть вопроса: БФ оказывают положительное влияние на качество костной ткани, но и за счет статистически достоверного локального увеличения толщины костных балок и незначительного увеличения их площади в зоне операции.

За рамками исследования остается изучение влияния лекарственных препаратов (БФ, ПТТ и их сочетания) на частоту и площадь специфического воспаления, которые по данным исследования не зависят от варианта терапии.

Выводы

1. Применение БФ совместимо с ПТТ не влияет на морфологические особенности и площадь специфического воспаления после оперативного лечения экспериментального туберкулезного остита.

2. Однократное системное введение БФ в эксперименте обеспечивает в том числе локальное влияние на зону хирургического лечения туберкулезного остита, что статистически подтверждается достоверно большей толщиной костных балок, визуализируемых через 3 мес, — при сочетании ПТТ + БФ, через 6 мес — даже при изолированном применении БФ ($p < 0,001$).

3. Отсутствие статистических различий между группами по выраженности и площади специфического воспаления к 6-му месяцу наблюдения, в том числе при отсутствии ПТТ и назначении БФ (группа № 4), требует отдельного исследования, так как может быть связано с выраженными противовоспалительными свойствами ингибиторов остеокластов.

Ограничение достоверности результатов

1. Ограниченное число наблюдений.

2. Для более полной интерпретации результатов необходимо сопоставление данных морфометрии с другими морфологическими, лучевыми и биохимическими маркерами, в том числе с общим системным действием бисфосфонатов, что выходит за рамки настоящей публикации, так как является предметом продолжающегося комплексного исследования.

Дополнительная информация

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (рег. № ЕГИСУ НИОКТР 121112600145-2).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В.В. Петухова — разработка дизайна и выполнение эксперимента на всех этапах, обработка результатов, написание статьи. А.Ю. Мушкин, М.М. Костик — написание разделов статьи, этапное и окончательное редактирование текста. Т.И. Виноградова — разработка дизайна эксперимента, проведение этапов исследования, редактирование разделов. А.С. Кафтырев, В.А. Евсеев — проведение эксперимента, утверждение окончательного текста статьи. Н.М. Блюм, Е.О. Богданова — проведение морфометрического исследования, анализ и статистическая обработка данных, утверждение окончательного текста статьи.

Список литературы

- Hogan J.I., Hurtado R.M., Nelson S.B. Mycobacterial musculoskeletal infections. *Infect Dis. Clin. North Am.* 2017; 31 (2): 369–382. doi: 10.1016/j.idc.2017.01.007.
- Аксенова В.А., Стерликов С.А., Белиловский Е.М., Казыкина Т.Н., Русакова Л.И. Эпидемиология туберкулеза у детей. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2019; 1: 8–43 [Aksenova V.A., Sterlikov S.A., Belilovsky E.M., Kazykina T.N., Rusakova L.I. Epidemiology of tuberculosis in children. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics* 2019; 1: 8–43 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2312-2935-2019-00002.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2013. World Health Organization; 2013. Accessed June 5, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/91355>.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. World Health Organization; 2020. Accessed July 22, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336069>.
- Митрофанов В.Н., Живцов О.П., Орлинская Н.Ю. и др. Технология замещения костных полостей аутологичными мезенхимальными стромальными клетками на коллагеновой матрице при экспериментальном хроническом остеомиелите. *Современные технологии в медицине* 2021; 13 (1): 42 [Mitrofanov V.N., Zhivtsov O.P., Orlinskaya N. Yu. Technology of replacement of bone cavities with autologous mesenchymal stromal cells on a collagen matrix in experimental chronic osteomyelitis. *Modern technologies in medicine* 2021; 13 (1): 42 (In Russ.)]. doi: 10.17691/stm2021.13.1.05.
- Тарасов А.Н. Костно-пластические вмешательства при лечении доброкачественных опухолей костей. *Практическая медицина* 2019; 17 (1): 59–63 [Tarasov A.N. Osteoplastic interventions in the treatment of benign bone tumors. *Practical Medicine* 2019; 17 (1): 59–63 (In Russ.)]. doi: 10.32000/2072-1757-2019-59-63.
- Алаторцев А.В., Кириллова Е.С., Мушкин А.Ю., Ряснянская Т.Б. Прогнозирование ортопедических последствий оперированных туберкулезных оститов у детей. *Проблемы туберкулеза и болезней легких* 2006; 12: 58–61 [Alatortsev A.V., Kirillova E.S., Mushkin A. Yu., Rysnyanskaya T.B. Prediction of orthopedic consequences of operated tuberculous osteitis in children. *Problems of tuberculosis and lung diseases* 2006; 12: 58–61 (In Russ.)].
- Kim M.J., Kim S.N., Lee I.S. et al. Effects of bisphosphonates to treat osteoporosis in children with cerebral palsy: a meta-analysis. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015; 28 (11–12). doi: 10.1515/jpem-2014-0527.
- Simm P.J., Biggin A., Zacharin M.R. et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents: Bisphosphonates in young people. *J. Paediatr. Child Health* 2018; 54 (3): 223–233. doi: 10.1111/jpc.13768.
- Sinikumpu J.J., Ojaniemi M., Lehenkari P., Serlo W. Severe osteogenesis imperfecta Type-III and its challenging treatment in newborn and preschool children. A systematic review. *Injury* 2015; 46 (8): 1440–1446. doi: 10.1016/j.injury.2015.04.021.
- Кенис В.М., Сапоговский А.В., Прокопенко Т.Н. и др. Динамика среднесрочных показателей остеоденситометрии у пациентов с детским церебральным параличом и Spina Bifida, получавших терапию ибандроновой кислотой. *Ортопедия травматология и восстановительная хирургия детского возраста* 2020; 8 (2): 129–136 [Kenis V.M., Sapogovsky A.V., Prokopenko T.N. Dynamics of medium-term indicators of osteodensitometry in patients with cerebral palsy and Spina Bifida treated with ibandronic acid. *Orthopedics traumatology and reconstructive surgery of childhood* 2020; 8 (2): 129–136 (In Russ.)]. doi: 10.17816/PTORS33961.
- Antoniazzi F., Mottes M., Frascini P. et al. Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatr Drugs* 2000; 2 (6): 465–488. doi: 10.2165/00128072-200002060-00005.
- Boyce A.M., Kelly M.H., Brillante B.A. et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (11): 4133–4140. doi: 10.1210/jc.2014-1371.
- Cornelis F., Truchetet M.E., Amoretti N. et al. Bisphosphonate therapy for unresectable symptomatic benign bone tumors: A long-term prospective study of tolerance and efficacy. *Bone* 2014; 58: 11–16. doi: 10.1016/j.bone.2013.10.004.
- Ellati R., Attili A., Haddad H., Al-Hussaini M., Shehadeh A. Novel approach of treating Gorham-Stout disease in the humerus — Case report and review of literature. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (3): 426–432. PMID: 26914115.
- Kostik M.M., Korchak O.L., Chikova I.A. et al. Comparison of different treatment approaches of pediatric chronic non-bacterial osteomyelitis. *Rheumatol. Int.* 2019; 39 (1): 89–96. doi: 10.1007/s00296-018-4151-9.
- Marginean O., Tamasanu R.C., Mang N. et al. Therapy with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 11: 2507–2515. doi: 10.2147/DDDT.S141075.
- Петухова В.В., Мушкин А.Ю., Костик М.М. Применение бисфосфонатов при костной патологии у детей (систематический обзор). *Медицинский альянс* 2021; 9 (3): 59–70 [Petukhova V.V., Mushkin A. Yu., Kostik M.M. The use of bisphosphonates for bone disease in children (systematic review). *Medical Alliance* 2021; 9 (3): 59–70 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-59-70.
- Васильева С.Н., Кафтырев А.С., Виноградова Т.И. и др. Способ моделирования туберкулезного остита различной степени тяжести 2011; (2421823 C1 МПК G09B 23/28). [Vasil'eva S.N., Kafyrev A.S., Vinogradova T.I. et al. A method for modeling tuberculous osteitis of varying severity 2011; (2421823 C1 IPC G09B 23/28) (In Russ.)].

Поступила в редакцию 09.09.2022 г.

Сведения об авторах:

Петухова Вероника Витальевна — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: nika_add@mail.ru; ORCID 0000-0002-2358-5529;

Мушкин Александр Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; профессор кафедры травматологии и ортопедии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: aymushkin@mail.ru; ORCID 0000-0002-1342-3278;

Костик Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: kostmikhail@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1180-8086;

Виноградова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, координатор направления «Экспериментальный туберкулез и инновационные технологии» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vinogradova@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-5234-349X;

Кафтырев Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: niif5@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8367-3734;

Евсеев Валерий Александрович — врач травматолог-ортопед Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: v.a.evseev@mail.ru; ORCID 0000-0001-8621-8112;

Блюм Наталья Михайловна — директор, врач-патологоанатом ООО «Межрегиональный лабораторный центр»; 192238, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2., лит. А; e-mail: blumn@mail.ru; ORCID 0000-0003-1445-6714;

Богданова Евдокия Олеговна — кандидат биологических наук, руководитель отдела экспериментальных и научных исследований ООО «Межрегиональный лабораторный центр»; 192238, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2., лит. А; e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com; ORCID 0000-0003-1969-1959.

**БРОСИТЬ КУРИТЬ
— ЭТО ПРОСТО!**

#Ты СИЛЬНЕЕ
МИНЗДРАВ
УТВЕРЖДАЕТ.

БЕСПЛАТНАЯ ПОМОЩЬ
в отказе от курения
8 800 200 0 200

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
КАК БЫТЬ ЗДОРОВЫМ
www.takzdorovo.ru

на правах некоммерческой рекламы