

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13655-62>

Научная статья

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ПАМИДРОНАТА НА ИНТАКТНУЮ КОСТЬ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ОСТИТА

© В.В. Петухова¹, А.Ю. Мушкин^{1,2}, М.М. Костик³, Т.И. Виноградова¹¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Петухова В.В., Мушкин А.Ю., Костик М.М., Виноградова Т.И. Влияние однократного введения памидроната на интактную кость в условиях экспериментальной модели лечения туберкулезного остита // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 6. – С. 55–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13655-62>

Актуальность. Сведения об особенностях интактной костной ткани контралатерального сегмента при лечении туберкулезного остита в литературе отсутствуют.

Цель – изучение морфологических и морфометрических особенностей интактной костной ткани контралатеральной конечности в условиях комплексного лечения экспериментального туберкулезного остита.

Материалы и методы. На экспериментальной модели туберкулезного остита мышелка правого бедра (*Mycobacterium tuberculosis* H37Rv) у 21 половозрелого кролика-самца изучены морфометрические характеристики контралатеральных бедренных костей, репрезентативно отобранных из четырех групп: группа 1 (контроль) – не получавшие ни хирургического, ни медикаментозного лечения; группы 2–4 – радикальное хирургическое удаление очага, дополненное: противотуберкулезной терапией – группа 2; противотуберкулезной терапией и однократным введением бисфосфонатов (памидронат) – группа 3; однократным введением бисфосфонатов – группа 4. В аутопсированном материале изучены площадь костной ткани, толщина костных балок, число остеобластов, остеоцитов, остеокластов и доля их активных форм.

Результаты. В интактных образцах разных групп выявлены следующие особенности: группа 1 – минимальные площадь костной ткани и толщина балок, максимальное количество остеобластов, в том числе активных, среднее количество остеоцитов; группы 2 и 3 – средние значения площади и толщины костных балок, среднее количество остеобластов, пул остеоцитов представлен неактивными клетками; группы 3 и 4 минимальное значение активных остеобластов; группа 4 – максимальная толщина костных балок, большее общее количество остеобластов и остеоцитов. В препаратах всех групп не выявлены остеокласты.

Заключение. Различное соотношение площади костной ткани, толщины костных балок и остеоформирующих клеточных элементов у животных, получавших разное лечение, свидетельствует как о системном влиянии специфического процесса, так и о медикаментозном воздействии противотуберкулезных препаратов и бисфосфонатов на неинфицированные кости.

Ключевые слова: костный туберкулез; бисфосфонаты; остит; морфометрия; остеорегенерация.

Поступила: 12.10.2022

Одобрена: 23.11.2022

Принята к печати: 30.12.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13655-62>

Research Article

EFFECTS OF A SINGLE INTRODUCTION OF PAMIDRONATE ON INTACT BONE UNDER THE CONDITIONS OF THE EXPERIMENTAL MODEL OF THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS OSTITIS

© Veronika V. Petukhova¹, Alexander Yu. Mushkin^{1,2}, Mikhail M. Kostik³, Tatiana I. Vinogradova¹

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

² Academician Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Petukhova VV, Mushkin AYU, Kostik MM, Vinogradova TI. Effects of a single introduction of pamidronate on intact bone under the conditions of the experimental model of the treatment of tuberculosis ostitis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(6):55–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13655-62>

BACKGROUND: Information about the features of intact bone tissue of the contralateral segment in the treatment of tuberculous osteitis is absent in the literature.

AIM: Study of the features of intact bone tissue in the conditions of complex treatment of experimental tuberculous osteitis.

MATERIALS AND METHODS: On an experimental model of tuberculous osteitis of the condyle of the right femur (*Mycobacterium tuberculosis* H37Rv) in 21 rabbits, the morphometric characteristics of the contralateral femurs, representatively selected from 4 groups, were studied: group (control) – who did not receive either surgical or medical treatment; groups 2–4 – radical surgical removal of the focus, supplemented: No. 2 – antituberculosis therapy, group 3 – anti-tuberculosis therapy and a single injection of bisphosphonates (pamidronate), group 4 – a single injection of bisphosphonates. In autopsy material studied: the area of bone tissue, the thickness of bone beams, the number of osteoblasts, osteocytes, osteoclasts and the proportion of their active forms.

RESULTS: The following features were revealed in intact samples of different groups: group 1 – the minimum area of bone tissue and the thickness of the beams, the maximum number of osteoblasts, including active ones, the average number of osteocytes; groups 2 and 3 – average values of the area and thickness of bone beams, the average number of osteoblasts, the pool of osteocytes is represented mainly by inactive cells; groups 3 and 4 the minimum value of active osteoblasts; group 4 – the maximum thickness of the bone beams, a greater total number of osteoblasts and osteocytes. No osteoclasts were found in any group.

CONCLUSIONS: Different ratios of bone tissue area, thickness of bone beams, and osteoforming cellular elements in animals receiving different treatment indicate both the systemic effect of a specific process and the drug effect of anti-tuberculosis drugs and bisphosphonates on uninfected bones.

Keywords: bone tuberculosis; bisphosphonates; osteitis; morphometry; osteoregeneration.

Received: 12.10.2022

Revised: 23.11.2022

Accepted: 30.12.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Основа хирургического лечения костно-суставного туберкулеза состоит в радикальной резекции деструктивных очагов в пределах здоровых тканей [2, 5, 7, 8, 14, 15]. Восстановление костной ткани в зоне оперативного вмешательства может происходить с формированием заполненных рубцовой тканью остаточных пострезекционных полостей [1], как предикторов развития ортопедических последствий и осложнений, особенно при локализации в метаэпифизарных отделах нижних конечностей. Один из методов восстановления костной ткани в зоне резекции — применение костно-пластических материалов [4, 6, 12]. Однако в условиях послеоперационной адаптации имплантаты подвергаются закономерным биологическим процессам перестройки, первой их фазой является лизис, который в условиях исходного инфекционного процесса может быть преждевременным. При этом даже нормально протекающая адаптация имплантата в больших костных дефектах требует большего времени для восстановления и, следовательно, иммобилизации и ограничения осевой нагрузки на пораженный сегмент, что ухудшает условия реваскуляризации и остеогенеза, замедляя процессы остеорегенерации. Другим методом регуляции костеобразования можно считать торможение активности остеокластов, обеспечивающих остеорезорбцию как один из начальных механизмов репаративной остеорегенерации. Указанным действием селективно обладают бисфосфонаты — препараты на основе пирофосфата, обладающие не только эффектом торможения дифференцировки остеокластов из предшественников, но и противовоспалительной активностью [17, 18]. Бисфосфонаты используют при лечении как системных, в том числе моногенных заболеваний скелета — первичного [10] и вторичного остеопороза [3], так и при очаговых поражениях — кистах, метастазах литических опухолей, небактериальном остеомиелите [9, 11, 13, 16].

На сегодняшний день отсутствуют сведения о влиянии бисфосфонатов на костную ткань (включая исходно здоровую) в условиях лечения специфического инфекционного процесса, в том числе на фоне противотуберкулезной терапии.

Цель исследования — изучение морфологических и морфометрических особенностей интактной костной ткани контралатеральной конечности в условиях комплексного лечения экспериментального туберкулезного остита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На модели туберкулезного остита* медиального мыщелка правой бедренной кости (инфекционный агент — вирулентный лекарственно чувствительный референс-штамм *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv из коллекции ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России) у 21 половозрелого кролика-самца породы Советская шиншилла (ФГУП «Питомник лабораторных животных „Рапполово“» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт») изучены морфологические особенности и морфометрические характеристики интактных бедренных костей, репрезентативно отобранных из четырех экспериментальных групп:

- группа 1 (контроль) — течение туберкулезного остита без какой-либо терапии на протяжении всего периода наблюдения;
- группы 2–4 — выполнено радикальное хирургическое удаление очага с костной пластикой (OSTEOSET® 2 DBM), в том числе дополненное: группа 2 — противотуберкулезной терапией (ПТТ) с учетом известной чувствительности штамма микобактерий (изониазид в дозе 10 мг/кг, пиразинамид и этамбутол по 20 мг/кг перорально 5 раз в неделю, 6 мес.), группа 3 — противотуберкулезной терапией и однократным введением бисфосфонатов (памидроновая кислота в дозе 1 мг/кг внутривенно капельно через 10 дней после хирургического лечения), группа 4 — только однократным введением памидроновой кислоты.

Модельные животные содержались в условиях сертифицированного вивария ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России. Выведение кроликов из эксперимента проводилось в соответствии с Рекомендациями Европейской комиссии по эвтаназии животных через 6 мес. после операции. Из аутопсийного материала дистальных эпиметадиафизов интактных бедренных костей изготовлены гистологические срезы толщиной 3–5 мкм, которые в последующем оцифрованы для проведения морфометрического исследования. Изучены: макро- и микроструктура препаратов, средние (M) значения площади костной ткани (M , % площади препарата), толщины костных балок (M , мкм), числа остеобластов, остеоцитов, остеокластов (M , п/зр.) и доля их активных форм (%).

*Патент РФ № 2421823 C1/ 20.06.2011. Бюл. № 17. Васильева С.Н., Кафтырев А.С., Виноградова Т.И., и др. Способ моделирования туберкулезного остита различной степени тяжести. Режим доступа: https://patents.s3.yandex.net/RU2421823C1_20110620.pdf

Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 12, для оценки характера распределения использовали критерий Шапиро – Уилка, применяли методы описательной статистики ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$) и непараметрические методы (критерии Краскела – Уоллиса, Манна – Уитни). Статистические расчеты производились по данным 10 полей зрения с определением среднего (M) значения показателя для препарата.

NB! Анализ особенностей костной ткани непосредственно в зоне моделирования туберкулезного остита не является целью настоящей публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При морфологическом исследовании макро- и микропрепаратов ни в одном случае не выявлено специфического поражения, отсутствовали инфильтративные изменения, признаки ремодуляции и фиброобразования. Суставная поверхность

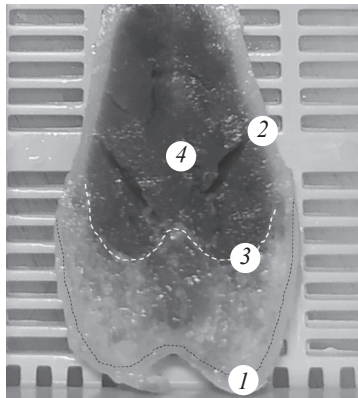


Рис. 1. Макропрепарат дистального эпиметадиафиза левой бедренной кости кролика. 1 – Гиалиновый хрящ; 2 – кортикальная кость; 3 – метаэпифизарная пластинка; 4 – костный мозг

Fig. 1. Gross specimen of the distal epimetadiaphysis of the left rabbit femur. 1 – Hialine cartilage; 2 – cortical bone; 3 – metaepiphyseal plate; 4 – bone marrow

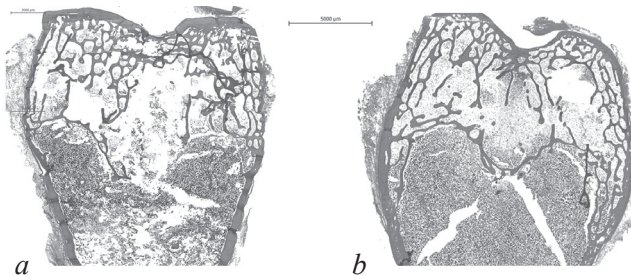


Рис. 2. Зона эпиметафиза левой бедренной кости, окраска гематоксилином и эозином, оцифрованный препарат: а – препарат группы 3; б – препарат группы 4

Fig. 2. The area of the epimetaphysis of the left femur, hematoxylin-eosin staining, digitized preparation: а – preparation of group 3; б – preparation of group 4

представлена гиалиновым хрящом правильного гистологического строения с гладкой поверхностью, отчетливым остеохондральным переходом без дистрофических изменений (рис. 1). Кортикальная кость в эпифизарной зоне представлена зрелой пластинчатой костной тканью с хорошо визуализирующимися остеонными структурами и гаверсовыми каналами. Надкостница умеренно васкуляризована, нормального гистологического строения, без признаков воспаления.

В зоне дистального эпифиза бедренной кости трабекулярное строение сохранено, костные балки формируют петлистую сеть, заполняющую пространство всей эпифизарной зоны. Метаэпифизарная пластинка представлена зрелыми костными балками, выражена слабо (рис. 2).

Межбалочное пространство эпифизарной зоны представлено ретикулярной стромой с адипоцитами, встречаются единичные клетки костного мозга, которые в большинстве представлены лимфоцитами и гранулоцитами, редко моноцитами/макрофагами. Встречаются локальные участки с повышенной клеточностью.

Сосудистая сеть развита, представлена сосудами различного калибра венозного и артериального типа. В диафизе костный мозг нормального гистологического строения, определяются клетки всех ростков гемопоэза на всех стадиях развития, соотношение гемопоэтического и жирового компонентов 50/50.

На поверхности костных трабекул обнаружены в основном покоящиеся остеобласты (рис. 3).

Медианные значения исследуемых показателей для всех препаратов составили ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$): площадь костной ткани — 24,0 [18,0; 29,0] %, толщина костных балок — 117,8 [106,3; 122,8] мкм, число остеобластов — 6,8 [6,5; 11,2], остеоцитов — 10,4 [9,6; 11,4]. Доля активных остеобластов составляет 0,3 [0,2; 0,4] % от клеток эндостальной зоны, доля активных остеоцитов от общего количества остео-

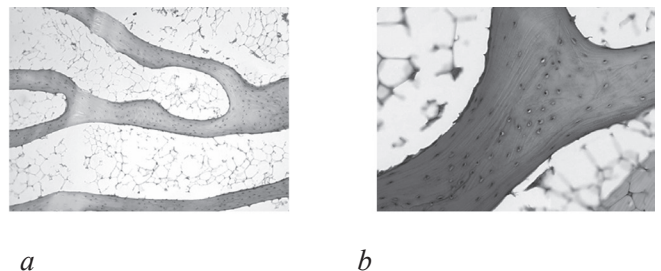


Рис. 3. Костные балки образцов контрольной группы, эндостальная зона с неактивными остеобластами, окраска гематоксилином и эозином: а – ув. $\times 100$; б – ув. $\times 400$

Fig. 3. Bone beams of the samples of the control group, endosteal zone with inactive osteoblasts, hematoxylin-eosin staining: а – magn. $\times 100$, б – magn. $\times 400$

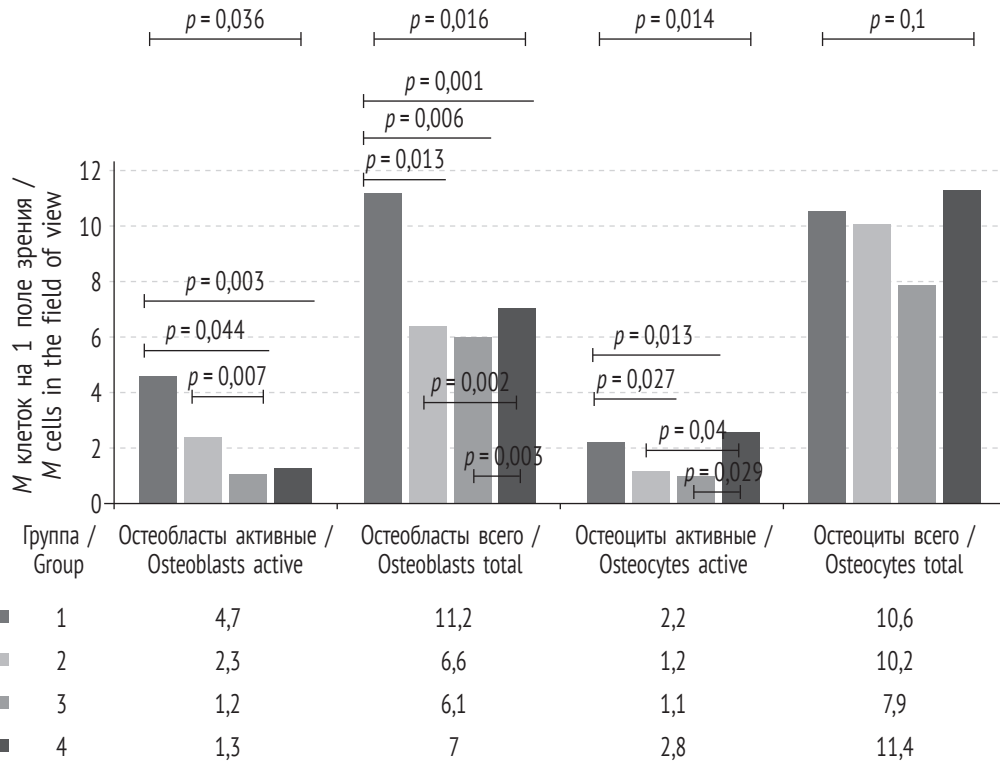


Рис. 4. Клеточность препаратов (M клеток на 1 п/зр., ув. ×1000)
 Fig. 4. Cellularity of preparations (M cells in the field of view, magn. ×1000)

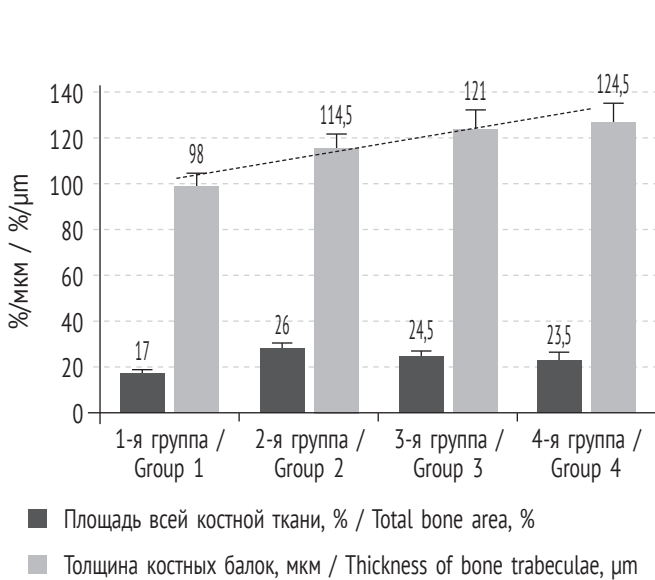


Рис. 5. Площадь костной ткани и толщина костных балок (M)
 Fig. 5. Bone area and thickness of the bone trabeculae (M)

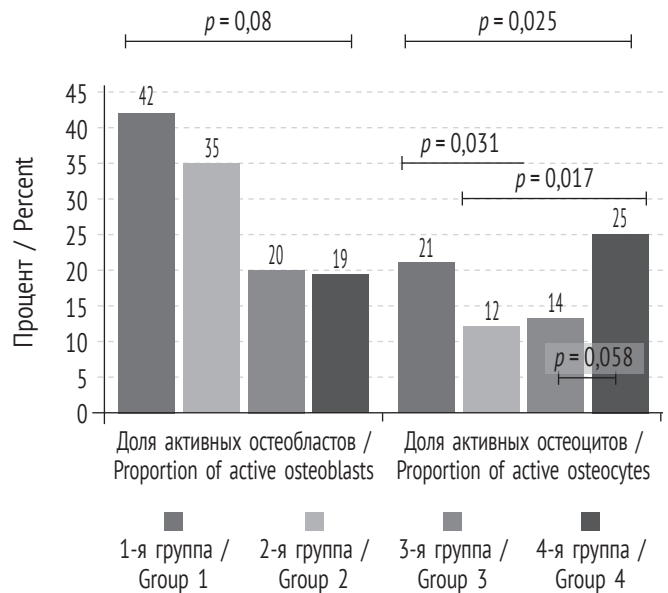


Рис. 6. Доля активных клеточных элементов
 Fig. 6. Proportion of active cellular elements

цитов — 0,2 [0,1; 0,2]%. Остеокласты не обнаружены ни в одном из препаратов. Разброс данных клеточного состава препаратов в разных группах проиллюстрирован на рис. 4.

В препаратах разных групп выявлены следующие особенности (рис. 4–6):

- на фоне отсутствия как оперативного, так и медикаментозного лечения (группа 1) определяются минимальные значения площади костной ткани (17 %) и толщины костных балок (98 мкм), максимальное количество остеобластов — 11,2 п/зр. (9,5 [8,25; 13,5], $p < 0,05$), в том

числе активных — 4,7 п/зр. (5,0 [1,75; 6,0], $p < 0,05$), среднее количество остеоцитов — 10,6 п/зр. (10,5 [9,0; 12,0]), что может говорить об активации репаративных процессов, индуцированных ответом организма на туберкулезную инфекцию;

- в препаратах оперированных животных, получавших противотуберкулезную терапию (группы 2 и 3), площадь костной ткани составила 26 и 24,5 %, толщина костных балок 114,5 и 121 мкм, количество остеобластов 6,6 (7,0 [5,25; 7,0]) и 6,1 п/зр. (6,0 [4,25; 7,0]) соответственно, пул остеоцитов при этом представлен преимущественно неактивными клетками (12 и 14 % активных клеток). Схожие данные могут быть объяснены преобладанием эффекта угнетения остеогенеза противотуберкулезной терапией над торможением резорбции костной ткани эффектом бисфосфонатов;
- в препаратах животных, которым однократно вводили бисфосфонаты в послеоперационном периоде (группы 3 и 4), определяется минимальное значение активных остеобластов — 1,2 (0,5 [0,0; 1,0]) и 1,3 п/зр. (0,5 [0,0; 2,0]) соответственно ($p < 0,05$), — что отражает более ранний переход к неактивным формам и может указывать на ускорение процессов остеорепарации;
- максимальная толщина костных балок (124,5 мкм), большее по сравнению с группами 2 и 3 общее количество остеобластов ($p < 0,05$) и остеоцитов — 7,0 (6,5 [6,0; 7,75]) и 11,4 п/зр. (10,5 [7,25; 13,8]) выявлены в группе 4 на фоне применения памидроновой кислоты при отсутствии противотуберкулезной терапии, что подтверждает ожидаемый кость-модифицирующий эффект бисфосфонатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различное соотношение площади костной ткани, толщины костных балок и остеоформирующих клеточных элементов говорит о влиянии как специфического воспалительного процесса, так и медикаментозного воздействия на исходно интактную костную ткань. Снижение доли активных остеоцитов в группах, получавших противотуберкулезную терапию, по сравнению с группами ее не получавших, косвенно указывает на токсическое влияние соответствующих препаратов на процессы остеогенеза в условиях его естественной стимуляции воспалительным и индуцированным бисфосфонатами регенераторным процессом. Отдельно следует отметить отсутствие во всех группах остеокластов, что на первый взгляд, может быть объяснено особенностями клеточного состава костной ткани

половозрелых кроликов, но требует дальнейшего осмысления и исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку рукописи статьи. Окончательная версия прочитана и одобрена всеми авторами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. С. 58–61.
2. Зинченко Ю.С., Басанцова Н.Ю., Старшинова А.А., и др. Туберкулез сегодня: основные направления исследований по профилактике, диагностике и лечению // Российские биомедицинские исследования. 2018. Т. 3, № 4. С. 24–34.
3. 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. Т. 8, № 2. С. 129–136. DOI: 10.17816/PTORS33961
4. Косулин А.В., Елякин Д.В. Болезни донорской зоны как проблема хирургической вертебрологии: систематический обзор // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13, № 2. С. 45–51. DOI: 10.14531/ss2016.2.45-51
5. Лозовская М.Э., Захарова О.П., Удальцова Е.Н. Туберкулез у подростков в современных условиях // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 5. С. 319–320.

6. 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. Т. 13, № 1. С. 42. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.05
7. Мушкин А.Ю., Вишнеvский А.А. Клинические рекомендации по диагностике инфекционных спондилитов (Проект для обсуждения) // *Медицинский альянс*. 2018. № 3. С. 64–74.
8. Мушкин А.Ю., Першин А.А., Советова Н.А. Туберкулез костей и суставов у детей: алгоритмирование диагностики и принципы лечения // *Медицинский альянс*. 2015. № 4. С. 36–45.
9. Andreasen C.M., Jurik A.G., Glerup M.B., et al. Response to early-onset pamidronate treatment in chronic non-bacterial osteomyelitis: a retrospective single-center study // *The Journal of Rheumatology*. 2019. Vol. 46, No. 11. P. 1515–1523. DOI: 10.3899/jrheum.181254
10. Antoniazzi F., Mottes M., Frascini P., et al. Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines // *Paediatr Drugs*. 2000. Vol. 2, No. 6. P. 465–488. DOI: 10.2165/00128072-200002060-00005
11. 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. Vol. 99, No. 11. P. 4133–4140. DOI: 10.1210/jc.2014-1371
12. Careri S., Vitiello R., Oliva M.S., et al. Masquelet technique and osteomyelitis: innovations and literature review // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019. Vol. 23, No. 2 Suppl. P. 210–216. DOI: 10.26355/eurrev_201904_17495
13. 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. Vol. 58. P. 11–16. DOI: 10.1016/j.bone.2013.10.004
14. Dudareva M., Hotchen A.J., Ferguson J., et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: Changes over ten years // *Journal of Infection*. 2019. Vol. 79, No. 3. P. 189–198. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.07.006
15. Hogan J.I., Hurtado R.M., Nelson S.B. Mycobacterial musculoskeletal infections // *Infectious Disease Clinics of North America*. 2017. Vol. 31, No. 2. P. 369–382. DOI: 10.1016/j.idc.2017.01.007
16. 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 // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015. Vol. 28, No. 11–12. P. 1343–1350. DOI: 10.1515/jpem-2014-0527
17. Rauch F., Travers R., Plotkin H., Glorieux F.H. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfec-

ta // *Journal of Clinical Investigation*. 2002. Vol. 110, No. 9. P. 1293–1299. DOI: 10.1172/JCI15952

18. Sułko J., Ebisz M., Bień S., et al. Treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with bisphosphonates in children // *Joint Bone Spine*. 2019. Vol. 86, No. 6. P. 783–788. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.06.005

REFERENCES

1. Alatortsev AV, Kirillova ES, Mushkin AYU, Ryasnyanskaya TB. Prognostirovanie ortopedicheskikh posledstviy operirovannykh tuberkuleznykh ostitov u detei. *Problemy Tuberkuleza i Bolezney Legkikh*. 2006; (12):58–61. (In Russ.)
2. Zinchenko YuS, Basancova NYu, Starshinova AYa, et al. Tuberculosis today: the main trends of research on prevention, diagnosis and treatment. *Russian Biomedical Research*. 2018;3(4):24–34. (In Russ.)
3. Kenis VM, Sapogovskiy AV, Prokopenko TN, et al. bone mineral density in children with cerebral palsy and spina bifida treated with ibandronate. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2020;8(2):129–136. (In Russ.) DOI: 10.17816/PTORS33961
4. Kosulin AV, Elyakin DV. Donor site morbidity as a problem of spinal surgery: systematic review. Diseases of the donor zone as a problem of surgical vertebratology: a systematic review. *Spine Surgery*. 2016;13(2):45–51. (In Russ.) DOI: 10.14531/ss2016.2.45-51
5. Lozovskaya ME, Zakharova OP, Udaltsova EN. Tuberkulez u podrostkov v sovremennykh usloviyakh. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(5):319–320. (In Russ.)
6. Mitrofanov VN, Zhivtsov OP, Orlynskaia NYu, et al. Technology for repairing osteomyelitic bone defects using autologous mesenchymal stromal cells on a collagen matrix in experiment. *Modern Technologies in Medicine*. 2021;13(1):42 (In Russ.) DOI: 10.17691/stm2021.13.1.05
7. Mushkin AYU, Vishnevskii AA. Clinical recommendations for the diagnosis of infectious spondylitis (draft for discussion). *Medical Alliance*. 2018;(3):64–74. (In Russ.)
8. Mushkin AYU, Pershin AA, Sovetova NA. Bone and joint tuberculosis in children: algorithms for diagnosis and principles for treatment. *Medical Alliance*. 2015;(4):36–45. (In Russ.)
9. Andreasen CM, Jurik AG, Glerup MB, et al. Response to early-onset pamidronate treatment in chronic non-bacterial osteomyelitis: a retrospective single-center study. *The Journal of Rheumatology*. 2019;46(11): 1515–1523. DOI: 10.3899/jrheum.181254
10. 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

11. Boyce AM, Kelly MH, Brillante BA, 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
12. Careri S, Vitiello R, Oliva MS, et al. Masquelet technique and osteomyelitis: innovations and literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(2 Suppl): 210–216. DOI: 10.26355/eurrev_201904_17495
13. Cornelis F, Truchetet ME, 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
14. Dudareva M, Hotchen AJ, Ferguson J, et al. The microbiology of chronic osteomyelitis: Changes over ten years. *Journal of Infection.* 2019;79(3):189–198. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.07.006
15. Hogan JI, Hurtado RM, Nelson SB. Mycobacterial musculoskeletal infections. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2017;31(2):369–382. DOI: 10.1016/j.idc.2017.01.007
16. Kim MJ, Kim SN, Lee IS, et al. Effects of bisphosphonates to treat osteoporosis in children with cerebral palsy: a meta-analysis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2015;28(11–12):1343–1350. DOI: 10.1515/jpem-2014-0527
17. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Journal of Clinical Investigation.* 2002;110(9): 1293–1299. DOI: 10.1172/JCI15952
18. Sułko J, Ebisz M, Bień S, et al. Treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with bisphosphonates in children. *Joint Bone Spine.* 2019;86(6):783–788. DOI: 10.1016/j.jbspin.2019.06.005

◆ Информация об авторах

*Вероника Витальевна Петухова — аспирант. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2358-5529>; e-mail: nika_add@mail.ru

Александр Юрьевич Мушкин — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1342-3278>; e-mail: aymushkin@mail.ru

Михаил Михайлович Костик — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>; e-mail: kostmikhail@yandex.ru

Татьяна Ивановна Виноградова — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, координатор направления «Экспериментальный туберкулез и инновационные технологии». ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>; e-mail: vinogradova@spbniif.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

*Veronika V. Petukhova — Postgraduate Student. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2358-5529>; e-mail: nika_add@mail.ru

Alexander Yu. Mushkin — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Chief Researcher, St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1342-3278>; e-mail: aymushkin@mail.ru

Mikhail M. Kostik — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor of the Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>; e-mail: kostmikhail@yandex.ru

Tatiana I. Vinogradova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Chief Researcher, coordinator of the direction “Experimental tuberculosis and innovative technologies”. St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>; e-mail: vinogradova@spbniif.ru