

Гений ортопедии. 2023;29(1):78-84.

Genij Ortopedii. 2023;29(1):78-84.

Научная статья

УДК 616.71-002.5-08.039.73--073.756.8

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2023-29-1-78-84>



Применение бисфосфонатов при экспериментальном туберкулезном остите: КТ-визуализация

В.В. Петухова^{1✉}, А.Ю. Мушкин^{1,2}, М.М. Костик^{3,4}, Т.И. Виноградова¹, А.С. Кафтырев¹, В.А. Евсеев¹, А.М. Кульков⁵

¹ 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

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Вероника Витальевна Петухова, nika_add@mail.ru

Аннотация

Введение. Основой комплексного лечения костно-суставного туберкулеза является сочетание противотуберкулезной терапии с полноценным (радикальным) удалением разрушенных костных тканей и восстановлением опорной и двигательной функции пораженного сегмента опорно-двигательного аппарата. Одним из методов регуляции костеобразования после радикально-восстановительных операций может являться торможение активности остеокластов, принимающих участие в остеорезорбции, как одним из механизмов репаративной остеорегенерации.

Цель. Оценить КТ-особенности остеорегенерации на фоне комплексного лечения экспериментального туберкулезного остита, в т.ч. при применении таргетных ингибиторов остеокластов - бисфосфонатов. **Материалы и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 21 половозрелом кролике-самце породы «Шиншилла». Первый этап - создание модели костного туберкулезного очага в медиальном мыщелке правой бедренной кости путем инвазивного локального заражения вирулентным референтным лабораторным штаммом *M. tuberculosis* H37Rv. Второй - резекция патологических очагов с костной пластикой. Третий - формирование 3-х групп животных с учетом разного дифференцированного медикаментозного лечения - получавших только противотуберкулезную терапию (ПТТ), ПТТ и бисфосфонаты (БФ) и только БФ. Четвертый - выведение животных из эксперимента через 3 и 6 месяцев после хирургического лечения, исследование аутопсированного материала с помощью микротомографа с выполнением количественной и качественной оценки зоны имплантации, а также костной ткани контралатерального мыщелка и интактной бедренной кости. **Результаты.** Положительная динамика процессов восстановления костной ткани определяется во всех исследуемых группах. В группе изолированной ПТТ отмечен полный лизис имплантата, выявление костных полостей и отсутствие восстановления костной ткани в половине случаев через 6 месяцев после операции. У кроликов, получавших БФ, выявлено отсутствие полного лизиса имплантата, а также КТ-признаки его прорастания костными балками; максимальные КТ-признаки остеорегенерации отмечены в группе изолированной терапии БФ. **Обсуждение.** Применение бисфосфонатов препятствует лизису трансплантатов, сохраняя их остеокондуктивные свойства и способствуя прорастанию новообразуемой костной тканью. **Выводы.** Доказанная безопасность и эффективность применения таргетных ингибиторов остеокластов в комплексном лечении очаговых инфекционных поражений скелета позволяет рекомендовать их в качестве потенциального компонента патогенетической терапии в послеоперационном лечении инфекционных (туберкулезных) поражений скелета.

Ключевые слова: костный туберкулез, бисфосфонаты, остит, остеомиелит, остеорегенерация, компьютерная томография

Для цитирования: Петухова В.В., Мушкин А.Ю., Костик М.М., Виноградова Т.И., Кафтырев А.С., Евсеев В.А., Кульков А.М. Применение бисфосфонатов при экспериментальном туберкулезном остите: КТ-визуализация. Гений ортопедии. 2023;29(1):78-84. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-1-78-84. EDN UDMZSW.

Original article

Use of bisphosphonates in experimental bone tuberculous osteitis: CT imaging

V.V. Petukhova^{1✉}, A.Yu. Mushkin^{1,2}, M.M. Kostik^{3,4}, T.I. Vinogradova¹, A.S. Kaftyrev¹, V.A. Evseev¹, A.M. Kulkov⁵

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding author: Veronika V. Petukhova, nika_add@mail.ru

Abstract

Introduction The complex treatment of osteoarticular tuberculosis is based on combination of anti-tuberculosis therapy, complete (radical) removal of involved bone and restoration of the supporting and motor function of the affected musculoskeletal segment. Inhibited activity of osteoclasts involved in osteoresorption as one of the mechanisms of reparative osteoregeneration can be involved in regulation of bone formation after radical reconstructive surgery. **The objective** was to explore CT signs of osteoregeneration due to multimodal treatment of experimental tuberculous osteitis with use of bisphosphonates as targeted inhibitors of osteoclasts. **Material and methods** An experimental study was carried out on 21 mature male Chinchilla rabbits. The first stage included bone tuberculosis simulated in the medial condyle of the right femur using invasive local infection with *M. tuberculosis* strains H37Rv, a virulent reference laboratory strain. Pathological focus was resected and bone graft used at the second stage. Animals receiving anti-tuberculosis therapy (ATT), ATT and bisphosphonates (BP) and BP only were divided into three groups at the third stage. Animals were sacrificed at 3 and 6 months of surgical treatment at the fourth stage. Autopsy implantation zone, bone of the contralateral condyle and intact femur were quantitatively and qualitatively assessed using micro-CT imaging. **Results** Positive dynamics in bone restoration was seen in the groups. ATT group showed complete lysis of the implant with bone cavities identified and no bone restoration in half of the cases seen at 6 months. Rabbits treated with BP demonstrated absence of complete lysis of the implant and CT signs of ingrowth of bone trabeculae. CT signs of maximum osteoregeneration were noted in the group of isolated BP therapy. **Discussion** The use of bisphosphonates can prevent lysis of grafts preserving the osteoconductive properties and facilitating formation of new bone. **Conclusion** Targeted osteoclast inhibitors can be safely and efficaciously used in the complex treatment of focal infectious skeletal lesions and be recommended as a potential component of pathogenetic therapy in the postoperative treatment of infectious (tuberculous) skeletal lesions.

Keywords: bone tuberculosis, bisphosphonate, osteitis, osteomyelitis, osteoregeneration, computed tomography

For citation: Petukhova VV, Mushkin AY, Kostik MM, Vinogradova TI, Kaftyrev AS, Evseev VA, Kulkov AM. Use of bisphosphonates in experimental bone tuberculous osteitis: CT imaging. *Genij Ortopedii*. 2023;29(1):78-84. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-1-78-84

ВВЕДЕНИЕ

Костно-суставной туберкулез – специфическое заболевание костей и суставов, этиологически связанное с локальным поражением скелета бактериями *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii* и *M. caprae*) в результате гематогенного инфицирования [1].

Одной из форм костно-суставного туберкулеза являются локально-очаговые поражения – туберкулезные оститы, характерные, прежде всего, для детей [2]. Исторически сложившаяся в Российской Федерации концентрация таких пациентов для лечения в клинике детской хирургии и ортопедии СПб НИИФ позволяет оценивать длительный послеоперационный катамнез на большой группе больных и выделить ряд проблем, в т.ч. не имеющих в настоящее время универсальных решения. Одна из них – анатомические и ортопедические последствия туберкулезных оститов, возникающие и развивающиеся в течение всего периода роста ребенка уже после излечения инфекционного процесса [3], причиной которых является формирование постдеструктивных рубцовых полостей при отсутствии полноценного восстановления костной ткани [4], что может вести к повторным операциям, инвалидизации, социальной дезадаптации ребенка. Именно поэтому полноценное восстановление костной ткани без остаточных полостей может рассматриваться как оптимальный вариант послеоперационной регенерации кости.

Основой комплексного лечения костно-суставного туберкулеза является полноценная радикальная резекция очагов в пределах здоровых тканей. Большой объем пострезекционных полостей, особенно опорных (нижних) конечностей требует выполнения костной пластики имплантатами соответствующего размера, среди которых в последнее время предпочтение отдается аллогенным биологическим, биокомпозитным и/или небактериальным [4, 5]. Цель костной пластики заключается в максимально полном пострезекционном восстановлении кости без формирования остаточной полости, заполненной рубцовой тканью. Однако в условиях исходного инфекционного процесса используемый для

пластики имплантат, подверженный закономерным биологическим процессам адаптации, может подвергаться ускоренному лизису и, следовательно, потере заданных свойств. При этом даже при нормально текущей адаптации имплантата большие костные дефекты требуют большего времени для восстановления и, следовательно, иммобилизации и ограничения осевой нагрузки на пораженный сегмент, что само по себе ухудшает условия ревазуляризации и остеогенеза, замедляя процессы остеорегенерации.

Одним из методов регуляции остеорегенерации является применение бисфосфонатов (БФ) – селективных ингибиторов остеолитического действия, обладающих не только эффектом торможения дифференцировки остеокластов из предшественников, но и противовоспалительной активностью [6, 7]. Указанные свойства БФ используются при лечении как системных генетических заболеваний (первичный остеопороз [8]) и вторичного остеопороза (например, при ДЦП [9]), так и очаговых поражений костной ткани – кист, метастазов литических опухолей, небактериального остеомиелита [10-13]. Имеется единичное упоминание о применении БФ при туберкулезном остите у взрослых пациентов [14], что, возможно, связано с наблюдаемыми у взрослых побочными эффектами препаратов. Вместе с тем, безопасность и эффективность применения БФ у детей при несовершенном остеогенезе, ДЦП и НБО представлены в исследованиях с высоким уровнем доказательности [15, 16], в т.ч. доказано отсутствие у детей таких осложнений терапии, как остеонекрозы.

Таким образом, доказательство эффективности бисфосфонатов при лечении туберкулезных оститов может найти практическое применение, прежде всего, в детской возрастной группе. Тем важнее экспериментальное изучение эффективности такого лечения.

Цель – оценить КТ-особенности остеорегенерации на фоне комплексного лечения экспериментального туберкулезного остита, в т.ч. при применении таргетных ингибиторов остеокластов – бисфосфонатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лабораторные животные

Исследование проведено на 21 половозрелом кролике-самце породы «Шиншилла» с исходной массой тела $3456,2 \pm 321,6$ г, полученных из федерального государственного унитарного предприятия "Питомник лабораторных животных «Рапполово» Национального исследовательского центра "Курчатовский институт" (Ленинградская область), согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», ГОСТ 33216-2014, ГОСТ Р 33044-2014. Эвтаназия животных осуществлялась согласно ГОСТ 33215-2014 и принципам, изложенным в Рекомендации Европейской комиссии по эвтаназии [17].

Создание модели туберкулезного остита

Создание экспериментальной модели костного туберкулеза выполнялось в соответствии с ранее разработанным методом моделирования туберкулезного

остита в медиальном мышце правой бедренной кости кролика [18]. Для создания модели использовался вирулентный референтный лабораторный штамм *M. tuberculosis* H37Rv (1×10^6 КОЕ) из коллекции ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, чувствительный к противотуберкулезным препаратам.

Подтверждение инфицирования и развития туберкулезного остита основывалось как на выявлении местных клинических проявлений воспалительного процесса, так и клеточного иммунного ответа на специфические антигены *M. tuberculosis* путем проведения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскин-тест).

Положительный клинический и иммунологический результат зарегистрирован у всех инфицированных животных через 4 недели после заражения. Подтверждение эффективной модели заражения проведено на

сроке 4,5 и 7,5 месяцев после заражения путем исследования аутопсийного материала 3-х кроликов (группа 1 – «контроль заражения»).

После получения положительного результата Диагностического теста, согласно принятым стандартам оказания противотуберкулезной помощи [19], всем оставшимся животным назначалась специфическая химиотерапия, согласно известной чувствительности используемого штамма микобактерий, в дозе: изониазид – 10 мг/кг, этамбутол и пиразинамид 20 мг/кг перорально.

На фоне проведения ПТТ оставшиеся животные были оперированы через 6 недель после заражения в объеме резекции патологических очагов с костной пластикой. Пострезекционная полость заполнялась гранулами имплантата Osteoset® 2DBM Pellets, обладающего остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами за счет пористой структуры сульфата кальция, наличия костных морфогенных белков BMP-2, BMP-4 и факторов роста IGF-1, TGF-β1 (Wright medical, USA). На момент проведения эксперимента данный материал имел регистрацию в РФ в качестве пластического материала и являлся оптимальным с точки зрения стандартизации и качественных характеристик для остеиндукции.

Забранный при операции биологический материал исследован методом ПЦР с целью выявления ДНК *M. tuberculosis complex* (ДНК обнаружена в 17 из 18 образцов (94,4 %)).

В дальнейшем животные разделены на 3 группы в зависимости от варианта последующего лечения:

группа 2 – 4 животных, в послеоперационном периоде получали только ПТТ в дозировках, использованных до операции;

группа 3 – 7 животных, которым на фоне продолжающейся ПТТ через 10 дней после операции выполнено однократное введение БФ (Памидронат Медак 1 мг/кг внутривенно медленно);

группа 4 – 7 животных, которым на 10-е сутки после операции выполнено однократное введение БФ при отсутствии послеоперационного и дальнейшего проведения ПТТ.

Побочные реакции на введение Памидроната Медак не зафиксированы ни у одного животного.

Выведение животных групп 2-4 из эксперимента проводилось через 3 и 6 месяцев после операции путем введения Золетила (VirbakSA, France) в боковую вену уха в дозе 100 мг/кг с забором аутопсийного материала. При этом на сроке 3 месяца проводили забор

правой (оперированной) бедренной кости, на сроке 6 месяцев – правой и левой бедренных костей. Аутопсийный материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина.

Лучевая диагностика

Лучевые исследования выполняли с использованием микротомографа Skyscan 1172 (Bruker) при размере пикселя 13 и 27 мкм, фильтр 0,5 мм Al, U = 100 кВ, I = 100 мкА, угол вращения 0,4 градуса, съемка 180 градусов, усреднение по 4 кадрам. При сканировании образец (бедренная кость) находился в полиэтиленовой пробирке с формалином и фиксировался фильтровальной бумагой. Реконструкция проводилась при помощи программы NRecon (Bruker), обработка реконструированных изображений – в программах CTAn, DataVeiver (Bruker), RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Poland).

Выполнялась количественная и качественная оценка зоны имплантации, контралатерального мышечка правой бедренной кости, а также медиального мышечка левой бедренной кости по следующим параметрам:

– оптическую плотность оценивали в единицах Хаунсфилда в программе-просмотрщике медицинских лучевых данных RadiAnt DICOM Viewer на площади 0,001 см²;

– лучевые признаки остеорегенерации оценивали в соответствии с условной качественно-количественной шкалой в баллах от 0 до 2, где 0 – признак отсутствует, 1 – умеренно выражен, 2 – ярко выражен.

Оценены пять признаков, характеризующих регенерацию: сохранение визуализации и прорастание имплантата костными балками, восстановление структуры кортикальной замыкательной и эпифизарной пластинок, структурность костных балок (максимально возможная сумма баллов – 10), а также 2 признака остеолитического – наличие костных полостей и микросеквестров (максимальная сумма баллов – 4).

Статистический анализ

Размер выборки исследования предварительно не рассчитывали. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Качественные переменные оценивались в абсолютных числах и долях (%). До начала расчетов была произведена оценка количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Колмогорова-Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Получены компьютерные томограммы 21 правой бедренной кости и 11 левых интактных бедренных костей.

При анализе **не оперированных** левых бедренных костей максимальное количество и структурность костных трабекул выражена в мышечках, с постепенным снижением данных параметров по направлению к центральному отделам кости и проксимально к метафизарной пластинке. Метафизарная пластинка визуализируется и является границей с костномозговым каналом. В некоторых препаратах разрежение трабеку-

лярной структуры в центральных отделах принимает вид полостей, которые могли бы быть ошибочно приняты за деструктивные при анализе правых (инфицированных) бедренных костей (рис. 1).

Среднее значение плотности кортикального слоя по данным 10 измерений на площади 0,001 см² составило 96,3 (86,7; 105,9) HU, медиального и латерального мышечков 31,2 (19,5; 42,9) HU и 33,3 (26,3; 40,3) HU соответственно.

Во всех опытных группах определяется вариативность лучевых данных (рис. 2).

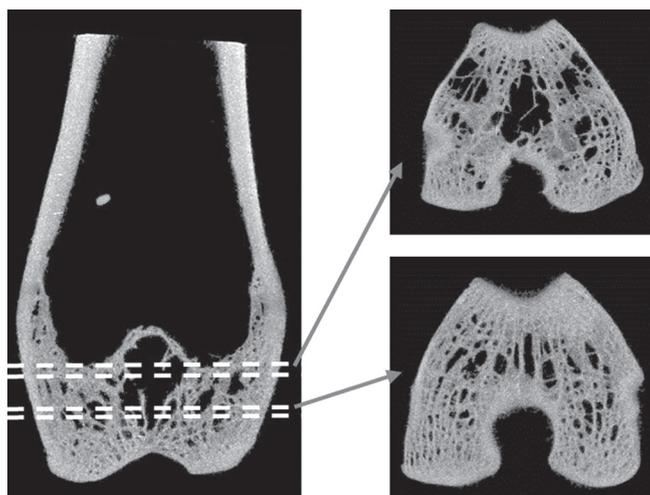


Рис. 1. Вариативность структуры дистального эпифиза бедренной кости, КТ-реконструкция с толщиной среза 1 мм

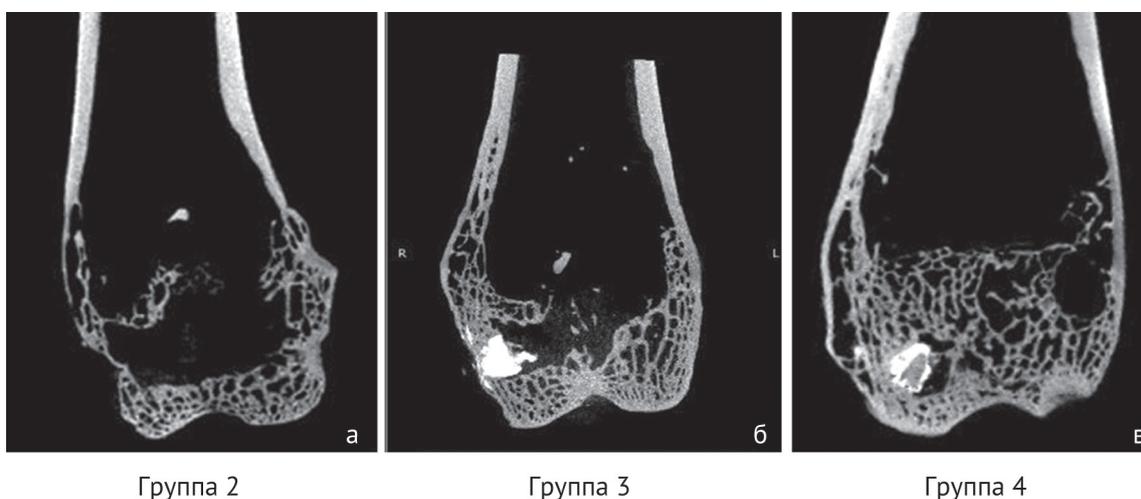


Рис. 2. КТ, MPR во фронтальной плоскости бедренных костей. Вариативность расположения имплантата и структуры костной ткани, КТ-изображения репрезентативных препаратов правых бедренных костей, аутопсированных на сроке 6 месяцев после оперативного лечения: а – имплантат не определяется, имеется костная полость, частичное разрушение эпифизарной пластинки; б – имплантат в медиальном мыщелке, эпифизарная пластинка сохранена частично; в – имплантат в медиальном мыщелке прорастает костными балками, эпифизарная пластинка полностью сохранена, костные полости отсутствуют

При измерении показателей плотности в программе RadiAnt DICOM Viewer в экспериментальных группах получены значения плотности имплантата в границах от 27 до 1117 HU, с достоверным увеличением показателей как внутри групп в динамике между 3 и 6 месяцев наблюдения, так и в группах – от группы 2 к группе 4 с максимальными значениями в последней (289,3 HU – 3 месяца наблюдения, 929,7 HU – 6 месяцев) (рис. 3).

Результаты условно-количественной оценки качественных показателей остеорегенерации/ остеолитизиса (табл. 1) позволяют отметить следующее:

- в группах, получавших лечение (2-4), сумма признаков остеорегенерации нарастает между 3 и 6 месяцами (рис. 2) при минимальных значениях показателя на обоих сроках в группе 2 (ПТХТ). В свою очередь, максимальные значения показателя через 3 месяца имеют в группе 3 (ПТХТ + БФ), в то время как к 6 месяцам – в группе 4 (БФ). Снижение баллов остеолитизиса в динамике отмечается в группах 2 и 4;

- на сроке наблюдения 3 месяца максимальные значения остеолитизиса отмечены в группе 4, однако к

6 месяцам в этой группе наряду с максимальными значениями признаков остеорегенерации (7,5 баллов) отмечаются и минимальные – остеолитизиса (0,5 балла).

В графическом выражении динамика признаков костной перестройки представлена на рисунке 4.

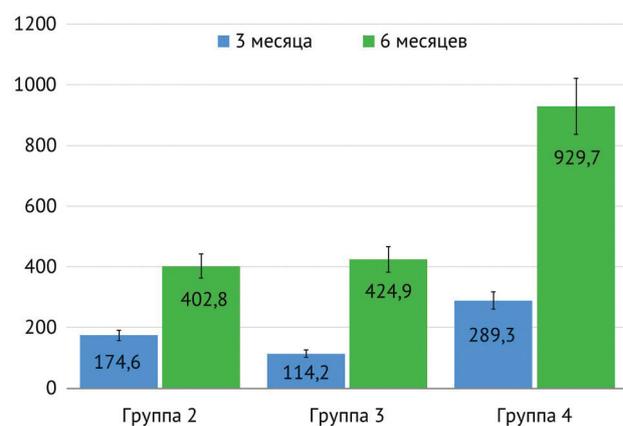


Рис. 3. Плотность имплантата (HU) на площади 0,001 см² (срез 1 мм), Ме

Таблица 1

Лучевые признаки остеорегенерации и остеолитизиса

	Баллы 0-2, Ме							
	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.
Признаки остеорегенерации								
Визуализация имплантата в эпифизе			0,5	0	2	1	2	2
Прорастание имплантата костными балками			0,5	0	1	1	0	1
Структурность костных балок	1	0	0,5	1	1	1,5	0	1,5
Структурность эпифизарной пластинки	1	0	0,5	1,5	0	1	2	1,5
Формирование кортикальной замыкательной пластинки в месте трепанации	0	0	0,5	1,5	1	1	0	1,5
Сумма баллов	2	0	2,5	4	5	5,5	4	7,5
Признаки остеолитизиса								
Костные полости	2	2	2	1	1	1	2	0,5
Микросеквестры	1	2	1,5	1	1	1	2	0
Сумма баллов	3	4	3,5	2	2	2	4	0,5

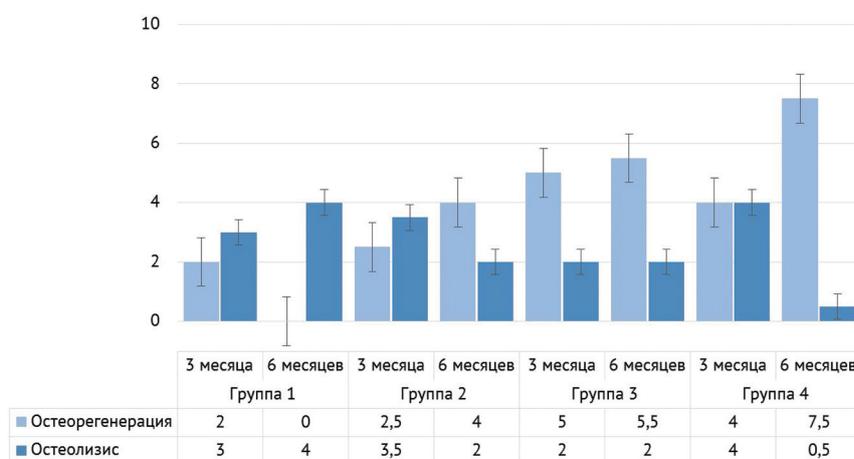


Рис. 4. Динамика лучевых признаков остеорегенерации и остеолитизиса, балльная оценка, Ме, сумма баллов

ОБСУЖДЕНИЕ

Восстановление нормальной структуры кости у пациентов, прежде всего – детей, перенесших хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза, остается актуальной научной и прикладной проблемой. С одной стороны, стимуляция остеорегенерации позволяет максимально полно восстановить анатомическое строение кости и обеспечить восстановление нормальной двигательной активности ребенка. С другой стороны, полноценное восстановление кости при характерных для детей эпиметафизарных поражениях длинных трубчатых костей позволяет рассматривать нормализацию структуры кости как фактор, потенцирующий нормальный рост кости, что является профилактикой вторичных ортопедических последствий – деформаций и укорочений конечностей.

Косвенно нормализация структуры кости в пострезекционной полости может упростить наблюдение таких детей в отдаленном периоде, когда сохраняющийся, по лучевым данным, даже бессимптомный очаг (согласно классификации внелегочного туберкулеза, соответствующий остаточным анатомическим изменениям без функциональных нарушений [20]), нередко ортопедами трактуется как «остаточный хронический», ввиду чего проводятся дополнительные лучевые исследования, консультации, ставится вопрос о повторных операциях.

Одним из методов регуляции процессов восстановления костной ткани в ходе радикально-восстано-

вительных операций является применение современных материалов с заданными остео-пластическими свойствами [21]. Однако на фоне инфекционно-воспалительного процесса любой пластический материал подвержен лизису и, соответственно, возможности потери указанных свойств. Применение БФ, с учетом их антирезорбтивных и противовоспалительных свойств, в послеоперационном периоде при данной патологии может быть достаточно эффективно, что и продемонстрировал проведенный эксперимент.

В ходе эксперимента доказана безопасность применения БФ при комплексном лечении туберкулезного остита у кроликов в дозировках, аналогичных используемым у детей.

Анализ интактных (неинфицированных левых) бедренных костей позволил получить представление об особенностях архитектоники эпифиза бедренной кости кролика, которые были учтены при оценке экспериментальных образцов.

Внутригрупповой анализ позволил выделить характерные особенности каждой группы:

– в группе контроля эффективности заражения отмечается нарастание КТ-признаков остеодеструкции (костные полости, секвестры, отсутствие структурности костной ткани) в динамике наблюдения с максимальной их выраженностью через 7,5 месяцев от момента инфицирования. Вместе с тем, во всех «лечен-

ных» группах между контрольными точками исследования 3 и 6 мес. отмечается разной степени выраженности положительная остеорепаративная динамика;

– в группе применения ПТТ после операции на обоих сроках наблюдения имеются костные полости, в 75 % случаев (3 из 4 образцов) отсутствует структурность костной ткани. Через 6 месяцев имплантат у всех животных лизирован и не визуализируется в реципиентной зоне, но при этом признаки восстановления структуры костной ткани определяются в половине (2 из 4) образцов;

– особенностями группы сочетания ПТТ с введением бисфосфонатов на обоих сроках наблюдения является, с одной стороны, визуализация имплантата и/или его фрагментов у 85,7 % образцов (6 из 7) с про-

растанием их костными балками, с другой – выявление костных полостей в 57 % (4 из 7) случаев;

– для группы применения БФ с минимальным базовым дооперационным периодом ПТТ характерно сохранение имплантата и/или его фрагментов во всех случаях с выраженным прорастанием имплантата костными балками (рис. 5). Именно в этой группе к концу периода наблюдения наименее выражены паттерны остеолита и максимально – остеорегенерации.

На фоне применения БФ (экспериментальные группы 3 и 4) имплантат обнаруживается в зоне пластики в 85,7 – 100 % случаев даже при наличии костных полостей и прорастает костными балками без зоны перифокальной резорбции.

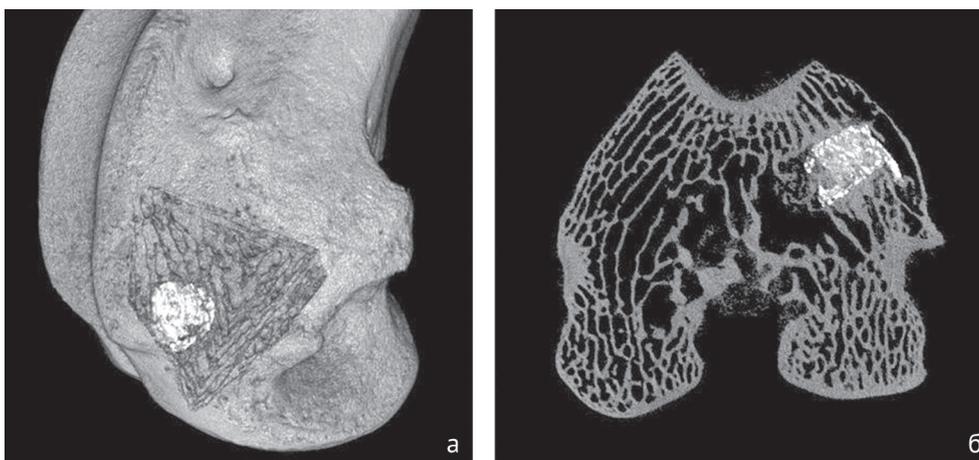


Рис. 5. Зона имплантации образца группы 4, 6 месяцев наблюдения: а – реконструированное изображение, б – КТ-срез. Визуализируется имплантат в медиальном мышечке правой бедренной кости кролика неоднородной плотности с включениями CaSo_4 , прорастающий костными балками

ВЫВОДЫ

1. КТ-признаки остеорегенерации с положительной динамикой на сроках от 3 к 6 месяцам после удаления экспериментального туберкулезного костного очага с его замещением CaSo_4 -содержащим имплантатом определяются независимо от сопутствующего медикаментозного лечения.

2. В условиях изолированной послеоперационной противотуберкулезной терапии экспериментально туберкулезного остита отмечается полный лизис CaSo_4 -содержащего имплантата при отсутствии признаков восстановления костной ткани в 50 % наблюдений к 6 месяцам после операции.

3. Однократное введение Памидроната Медак в дозировке 1 мг/кг обеспечивает пролонгированную ингибицию лизиса имплантата, что проявляется наименее выраженными на сроках 3 и 6 месяцев признаками его резорбции.

4. Только у кроликов, однократно получивших Памидронат Медак, выявлены КТ-признаки прорастания имплантата костными балками, что при трансляции в

клинические условия может обеспечить наиболее полное восстановление пострезекционной полости.

Ограничение достоверности результатов:

– как в любом экспериментальном исследовании на животных, результаты базируются на ограниченном числе наблюдений;

– в качестве пластического материала выбран селективный материал с высокими остеоиндуктивными свойствами;

– в качестве бисфосфонатов использован препарат памидроновой кислоты, наиболее широко применяемый у детей в Российской Федерации и доказавший у них свою клиническую эффективность при неинфекционной воспалительной патологии.

Более полная интерпретация полученных результатов возможна при сопоставлении данных КТ с морфологическими и биохимическими маркерами – что выходит за рамки настоящей публикации и является предметом продолжающегося комплексного исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Hogan JJ, Hurtado RM, Nelson SB. Mycobacterial Musculoskeletal Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Jun;31(2):369-382. doi: 10.1016/j.idc.2017.01.007
- Мушкин А.Ю., Петухова В.В. Костно-суставной туберкулез у детей: что изменилось в концепции и стратегии частной проблемы современной фтизиатрии? *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;(1):24-27.

3. Алаторцев А.В. *Ортопедические последствия туберкулезных оститов у детей: возможность прогноза и эффективность хирургического лечения*: дис.... канд. мед. наук, 2006. 155 с.
4. Сердобинцев М.С., Кафтырев А.С., Луцкая О.Л., Лобач В.Ю. Пластика костных дефектов в хирургии туберкулеза костей и суставов (экспериментальное исследование). *Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции*. Новосибирск: Инновационный центр развития образования и науки, 2015. С. 162-164.
5. Байдарбеков М.У., Нурахметов А.А., Оспанов К.Т., Кожаканов А.С. Эволюция клеточных технологий в лечении нарушений репаративной регенерации костной ткани длинных трубчатых костей (обзор литературы). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2021;(3):360-366.
6. 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.
7. Antoniazzi F, Mottes M, Frascini P, Brunelli PC, Tatò L. Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatr Drugs*. 2000 Nov-Dec;2(6):465-488. doi: 10.2165/00128072-200002060-00005
8. Lindahl K, Kindmark A, Rubin CJ, Malmgren B, Grigelioniene G, Söderhäll S, Ljunggren Ö, Åström E. Decreased fracture rate, pharmacogenetics and BMD response in 79 Swedish children with osteogenesis imperfecta types I, III and IV treated with Pamidronate. *Bone*. 2016 Jun;87:11-18. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.015
9. Кенис В.М., Сапоговский А.В., Прокопенко Т.Н., Бергалиев А.Н., Иванов С.В., Киселева Т.И. 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. doi: 10.17816/PTOrS35961
10. Biggin A, Zheng L, Briody JN, Coorey CP, Munns CF. The long-term effects of switching from active intravenous bisphosphonate treatment to low-dose maintenance therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):183-189. doi: 10.1159/000369582
11. Cornelis F, Truchetet ME, Amoretti N, Verdier D, Fournier C, Pillet O, Gille O, Hauger O. Bisphosphonate therapy for unresectable symptomatic benign bone tumors: a long-term prospective study of tolerance and efficacy. *Bone*. 2014 Jan;58:11-16. doi: 10.1016/j.bone.2013.10.004
12. McQuade M, Houghton K. Use of bisphosphonates in a case of Perthes disease. *Orthop Nurs*. 2005 Nov-Dec;24(6):393-398. doi: 10.1097/00006416-200511000-00005
13. Schnabel A, Range U, Hahn G, Berner R, Hedrich CM. Treatment Response and Longterm Outcomes in Children with Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *J Rheumatol*. 2017 Jul;44(7):1058-1065. doi: 10.3899/jrheum.161255
14. Quarta L, Corrado A, Melillo N, Trotta A, Scotto G, d'Onofrio F, Santoro N, Cantatore FP. Combined effect of Neridronate and specific antibiotic therapy in a case of tuberculous spondylodiscitis. *Rheumatol Int*. 2008 Mar;28(5):495-498. doi: 10.1007/s00296-007-0460-0
15. Lv F, Liu Y, Xu X, Wang J, Ma D, Jiang Y, Wang O, Xia W, Xing X, Yu W, Li M. Effects of long-term alendronate treatment on a large sample of pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *Endocrine Practice*. 2016 Dec;22(12):1369-1376. doi: 10.4158/EP161322.OR
16. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, Jefferies C, Hofman PL, Jensen DE, Woodhead H, Brown J, Wheeler BJ, Brookes D, Lafferty A, Munns CF; APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018 Mar;54(3):223-233. doi: 10.1111/jpc.13768
17. Close B, Banister K, Baumans V, Bernoth EM, Bromage N, Bunyan J, Erhardt W, Flecknell P, Gregory N, Hackbarth H, Morton D, Warwick C. Recommendations for euthanasia of experimental animals: Part 1. DGXI of the European Commission. *Lab Anim*. 1996 Oct;30(4):293-316. doi: 10.1258/002367796780739871
18. Способ моделирования туберкулезного остита различной степени тяжести : пат. 2421823 Рос. Федерация : МПК G09B23/28 / Васильева С.Н., Кафтырев А.С., Виноградова Т.И. Сердобинцев М.С., Заболотных Н.В. ; заявитель и патентообладатель ФГБУ СПбНИИФ. № 2009140048/14 ; заявл. 29.10.09; опубл. 20.06.11. Бюл. №17.
19. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2020. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
20. Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза. Под ред. Ю.Н. Левашева, А.Ю. Мушкина. СПб, 2008. 226 с.
21. Анастасиева Е. А., Садовой М. А., Воропаева А. А., Кирилова И. А. Использование ауто и аллотрансплантатов для замещения костных дефектов при резекциях опухолей костей. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(3):148-155. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155

Статья поступила в редакцию 19.08.2022; одобрена после рецензирования 07.10.2022; принята к публикации 16.12.2022.

The article was submitted 19.08.2022; approved after reviewing 07.10.2022; accepted for publication 16.12.2022.

Информация об авторах:

1. Вероника Витальевна Петухова – nika_add@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2358-5529>;
2. Александр Юрьевич Мушкин – доктор медицинских наук, профессор, aymushkin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1342-3278>;
3. Михаил Михайлович Костик – доктор медицинских наук, профессор, kostmikhail@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>;
4. Татьяна Ивановна Виноградова – доктор медицинских наук, профессор, vinogradova@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>;
5. Александр Сергеевич Кафтырев – кандидат медицинских наук, niif5@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8367-3734>;
6. Валерий Александрович Евсеев – v.a.evseev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8621-8112>;
7. Александр Михайлович Кульков – aguacrystals@narod.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2001-2231>.

Information about the authors:

1. Veronika V. Petukhova – M.D., nika_add@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2358-5529>;
2. Alexander Yu. Mushkin – Doctor of Medical Sciences, Professor, aymushkin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1342-3278>;
3. Mikhail M. Kostik – Doctor of Medical Sciences, Professor, kostmikhail@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>;
4. Tatyana I. Vinogradova – Doctor of Medical Sciences, Professor, vinogradova@spbniif.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>;
5. Aleksandr S. Kaftyrev – Candidate of Medical Sciences, niif5@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8367-3734>;
6. Valery A. Evseev – M.D., v.a.evseev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8621-8112>;
7. Alexander M. Kulkov – M.D., aguacrystals@narod.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2001-2231>.

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.