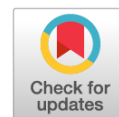


DOI: <https://doi.org/10.17816/vto111823>

Опыт успешного лечения пациента с хроническим небактериальным остеомиелитом (клинический случай)

Г.Н. Таиров¹, А.П. Топтыгина², А.А. Очкуренко¹, Ю.В. Буклемишев¹, И.Н. Карпов¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Российская Федерация;² Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Хронический небактериальный остеомиелит — редкое аутовоспалительное заболевание костей, протекающее с периодами обострений и ремиссий. Этиотропной терапии, стандартов диагностики и лечения не разработано, пациенты наблюдаются у ревматологов, иммунологов, ортопедов, им проводят симптоматическое, противовоспалительное лечение, назначают антибиотики широкого спектра действия, иммунодепрессанты для купирования воспаления, что способствует предупреждению новых или уменьшению существующих патологических очагов.

В данной статье описано влияние комбинации иммунной терапии и остеотропного лечения золедроновой кислотой у пациента с хроническим небактериальным остеомиелитом. В клиническом наблюдении с применением всестороннего обследования, включая лучевые (рентгенография, компьютерная и магнитно-резонансная томография), лабораторные методы, достигнут положительный исход при использовании консервативных методов у пациента с хроническим небактериальным остеомиелитом грудины с помощью иммунотерапии и остеотропного лечения.

Таким образом, в лечении хронического небактериального остеомиелита может быть перспективна комбинация бисфосфонатов и иммунотерапии. Однако неизвестно, какова будет длительность ремиссии и какая программа лечения необходима для окончательного разрешения заболевания.

Ключевые слова: хронический небактериальный остеомиелит; бисфосфонаты; золедроновая кислота; иммунотерапия.

Как цитировать:

Таиров Г.Н., Топтыгина А.П., Буклемишев Ю.В., Очкуренко А.А., Карпов И.Н. Опыт успешного лечения пациента с хроническим небактериальным остеомиелитом (клинический случай) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2022. Т. 29, № 4. С. XXX-XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto111823>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto111823>

Experience of successful treatment of a patient with chronic non-bacterial osteomyelitis (clinical case)

Gazinur N. Tairov¹, Anna P. Toptygina², Alexander A. Ochkurenko¹, Yuriy V. Buklemishev¹, Igor N. Karpov¹

¹ Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia;

² G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Chronic non-bacterial osteomyelitis is a rare autoinflammatory bone disease with periods of exacerbations and remissions. There is no etiotropic therapy, diagnostic and treatment standards. Patients are observed by rheumatologists, immunologists, orthopedists and receive symptomatic therapy, anti-inflammatory therapy, broad-spectrum antibiotic therapy, prescription of immunosuppressants aimed at stopping inflammation, which helps to prevent the appearance of new or reduce existing pathological foci.

This article describes the effect of using a combination of immune therapy with osteotropic treatment with zoledronic acid in the treatment of a patient with chronic non-bacterial osteomyelitis. A clinical observation with the use of a comprehensive examination, including radiological (X-ray, CT, MRI) and laboratory methods is presented. A positive outcome was achieved in the conservative treatment of a patient with chronic non-bacterial osteomyelitis of the sternum using immunotherapy and osteotropic treatment.

The combination of bisphosphonates in association with immunotherapy is promising in the treatment of chronic non-bacterial osteomyelitis. However, it is not known what the duration of remission will be and what treatment program is necessary for the final resolution of the disease.

Keywords: chronic non-bacterial osteomyelitis; bisphosphonates; zoledronic acid; immunotherapy.

To cite this article:

Tairov GN, Toptygina AP, Ochkurenko AA, Buklemishev YuV, Karpov IN. Experience of successful treatment of a patient with chronic non-bacterial osteomyelitis (clinical case). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2022;29(4):XXX-XXX. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto111823>

ВВЕДЕНИЕ

Хронический небактериальный остеомиелит (ХНО) представляет собой аутовоспалительное заболевание костей, поражающее преимущественно детей и подростков [1–3], с пиком течения патологического процесса между 7 и 12 годами, но может встречаться во всех возрастных группах. Спектр клинических проявлений разнообразен и варьирует от единичных бессимптомных поражений костей до наиболее тяжелой формы хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита [1, 2, 4–7].

Патофизиология ХНО недостаточно изучена, но работы последних лет показывают, что основная причина заболевания состоит в изменении или нарушении в клетках врожденного иммунитета [1, 2]. Моноциты людей с данным заболеванием не способны продуцировать противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-19 (IL-19). Это приводит к активации воспаления и высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF α), которые воздействуют на рецепторы RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) остеокластов. Активация остеокластов приводит к резорбции костной ткани и стерильному воспалению [1, 2]. ХНО часто ассоциируется с нарушением микробиома кожи и кишечника [1], но нет прямых доказательств участия бактериальной инфекции в патогенезе заболевания [1].

Этиотропной терапии ХНО не существует. Лечение пациентов с ХНО в значительной степени основано на мнении экспертов и относительно небольшом количестве случаев [3, 8, 9]. Оно обычно включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, базисные противоревматические препараты (сульфасалазин или метотрексат), анти-TNF-агенты [1, 2, 3, 8–10]. В последние годы все больше внимания стали уделять применению бисфосфонатов [1–3, 6, 10–15]. Применять НПВП в схеме лечения ХНО стали еще на заре изучения проблемы данного патологического процесса [8, 9]. Их используют в качестве препаратов первой линии у пациентов без поражения позвоночника. НПВП относительно быстро снижают выраженность клинических проявлений [1] и помогают в борьбе с воспалением костей у пациентов с ХНО. В последующем несколько ретроспективных анализов и одно проспективное наблюдение показали, что НПВП эффективны у большой группы пациентов в течение первых 1–2 лет лечения [1]. Несмотря на длительность применения, в дальнейшем действенность НПВП снижается, периоды ремиссии сокращаются, а частота обострений увеличивается. Более чем у 50% пациентов через 2 года отмечены обострения [7–9]. Глюкокортикоиды быстро и эффективно влияют на воспалительную активность, но редко вызывают длительную ремиссию с развитием симптома отмены. Некоторые авторы предлагали после начала снижения дозы гормональных препаратов

назначать поддерживающий курс НПВП, что значительно продлевало период ремиссии [8, 9]. Однако в данном наблюдении гормональные препараты не использовали.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 06.12.1991 г.р. Наблюдается с 25.09.2020 с диагнозом ХНО грудины.

Обратился с жалобами на отёк и боли в области грудины до 8–9 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при физических нагрузках, периодические резкие обострения болевого синдрома с частотой до нескольких раз в месяц. Эпизодическое применение НПВП не позволяет полностью купировать болевой синдром, при обострениях требуются курсы постоянного приёма препаратов.

У пациента длительный анамнез — с 2009 г., когда в возрасте 18 лет впервые появились боли в области грудины, а через несколько месяцев возник отёк в области рукоятки грудины. Наблюдался у терапевта, получал консервативное лечение в виде НПВП без значимого клинического эффекта. В 2011 г. выполнена сцинтиграфия, по результатам которой обнаружено накопление радиофармпрепарата в области грудины и поясничных позвонков, но клинический диагноз хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита не был установлен. За время наблюдения отметил усиление болевого синдрома и учащение периодов рецидива обострения болевого синдрома, снижение эффективности терапии. Пациент принимал НПВП (нимесулид) по 100 мг 2 раза в день уже



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма грудины от 07.04.2020. Сагиттальный срез, 0,625 мм, мультипланарная реконструкция.

Fig. 1. Multi-spectral computed tomography picture of the sternum from 07.04.2020. Sagittal partition, 0.625 mm, multiplanar reconstruction.

практически постоянно в течение 2 лет без положительного эффекта. В сентябре 2020 г. обратился в ФГБУ «НМИЦ ТО им Н.Н. Приорова» для определения тактики лечения.

При сборе анамнеза: в течение 15 лет пациента беспокоит *acne vulgaris* в области спины с периодическими обострениями и ремиссиями. Поражения кожных покровов в виде тяжёлых форм акне встречаются приблизительно у 10% пациентов с ХНО [1].

При осмотре: в области верхней трети грудины определялись отёчность и зона гиперемии размером 7×4 см. При пальпации боли усиливались. По результатам компьютерной томограммы от 07.04.2020 (рис. 1) выявлены структурные изменения костей, формирующих сочленение рукоятки и тела грудины.

Хронический небактериальный остеомиелит диагностирован на основании критериев А. Jansson, наиболее часто применяемых в зарубежной литературе [2]. Назначено дообследование в виде консультации иммунолога и лабораторных исследований в динамике. Для исключения соматической патологии определен перечень анализов: уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, содержание мочевины, креатинина, паратгормона, кальция, кальция ионизированного, фосфора, витамина D в крови; концентрация маркеров воспаления [С-реактивный белок, прокальцитонин, ревматоидный фактор, АЦЦП (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), антистрептолизин О, белковые фракции, общий анализ крови + скорость оседания эритроцитов], маркеров костеобразования (щелочная фосфатаза, остеокальцин, P1NP), маркеров костной резорбции (β -cross-laps в крови, дезоксипиридинолин в утренней моче).

Показатели общего анализа крови были в пределах референтных значений, как и другие биохимические данные, отмечено незначительное повышение скорости оседания эритроцитов до 14 мм/ч и снижение уровня остеокальцина до 22 нг/мл (табл. 1).

После осмотра, учитывая вышеуказанную клиническую картину, пациенту рекомендовано до начала подбора остеотропной терапии обратиться за консультацией к иммунологу.

При обследовании у иммунолога диагностирован выраженный дисбиоз кишечника, клинически проявлявшийся в метеоризме и неустойчивом стуле, сопровождавшийся *acne vulgaris*. Лабораторно в стуле на фоне уменьшения количества нормальной флоры кишечника обнаружены гемолизирующая кишечная палочка (78%), клебсиелла (76%). Кроме того, в крови выявлены IgG-антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ) — 107 Ме/мл, что свидетельствует о рецидивирующем течении хронической ЦМВ-инфекции. Параметры иммунного статуса соответствовали возрастной норме, за исключением уровня иммуноглобулина А (IgA) — 3,5, что типично для длительно персистирующего дисбиоза кишечника и повышения индуцированного фагоцитарного индекса нейтрофилов и моноцитов. Было проведено лечение: колипротейный бактериофаг по 20 мл 2 раза в день 10 дней, КИП по 1 флакону 1 раз 10 дней, затем нормофлорин L и B по 1 столовой ложке 1 раз в день 1 мес. При повторном посеве стула гемолизирующая кишечная палочка не высевалась, но оставалась клебсиелла. Назначено лечение: клебсиеллезный бактериофаг по 20 мл 2 раза в день 10 дней, затем нормофлорин L и B по 1 столовой ложке 1 раз в день 1 мес. После завершения второго курса лечения патогенной и условно-патогенной

Таблица 1. Результаты анализов крови и мочи

Table 1. Results of blood and urine tests

Показатель	Результат	Норма (инвитро)
Ca	2,4	2,10–2,55 ммоль/л
Ca++	1,19	1,03–1,23 ммоль/л
Паратгормон	3,38	1,6–6,9 пг/мл
Щелочная фосфатаза	58	40–150 ЕД/л
Остеокальцин	22	24–70 нг/мл
Креатинин	88	50–98 мкмоль/л
Мочевина	2,7	2,1–7,1 ммоль/л
ДПИД (дезоксипиридинолин)	3,4	2,3–5,4 нмоль/ммоль
B-cross-laps	0,571	0,87–1,2 нг/мл
25(OH)D ₃	31	30–100 МЕ
P1NP	48,4	15–80 нг/мл
Скорость оседания эритроцитов	14	12 мм/ч

микрофлоры в стуле не обнаружено. В качестве противовирусной терапии выбран валцикловир в дозе 500 мг 2 раза в день 10 дней, перерыв 10 дней. Всего пациент получил 7 таких циклов противовирусной терапии. Для коррекции иммунологических нарушений пациент получал с началом противовирусной терапии азоксимер свечи по 12 мг по 1 свече 1 раз в 3 дня 10 дней, далее ликопид по 10 мг 1 раз в день 10 дней (одновременно с 3-м курсом валцикловира), перерыв 10 дней, затем повторный курс ликопида одновременно с 4-м курсом валцикловира, далее метилуроцил в дозе 500 мг по 1 таблетке 1 раз в день 50 дней. После завершения лечения дисбиоза кишечника клинические признаки (метеоризм и неустойчивый стул) исчезли и существенно улучшилось состояние кожных покровов, отсутствовали *acne vulgaris*.

На фоне проводимой в течение 6 мес терапии пациент отметил клиническое улучшение в виде снижения частоты приступов обострения болевого синдрома и его уменьшения, исчезновения *acne vulgaris*, нормализации стула.

В марте 2021 г. после оценки клинических, лучевых и лабораторных данных была назначена терапия: золедроновая кислота по 5 мг 1 раз в год, альфакальцидол по 1 мкг на ночь постоянно, диета, богатая кальцием, карбонат кальция до суточной потребности 800 мг, оссеин-гидроксипатитное соединение по 1 таблетке 2 раза в день постоянно. Золедроновая кислота была назначена off-table на основе данных литературы. Схема и режим дозирования были адаптированы эмпирически, исходя из схемы, используемой при лечении различных заболеваний костной ткани [16]. Контролировали лабораторные показатели: уровень кальция, фосфора, щелочной

фосфатазы, кальция ионизированного, мочевины, креатинина крови, кальция суточной мочи, также отслеживали состояние костной ткани с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) (1 раз в 6 мес).

В апреле 2021 г. после приёма альфакальцидола по 1 мкг на ночь постоянно, соблюдения диеты, богатой кальцием, применения оссеин-гидроксипатитного соединения по 1 таблетке 2 раза в день постоянно, проведения двух курсов противовирусной терапии и курса полиоксидония пациент отметил снижение выраженности болевого синдрома. После еще двух курсов валцикловира и двух курсов ликопида на 30.06.2021 болевой синдром в области грудины был снижен до 4–6 баллов, но все еще сохранялся.

21.07.2021 выполнена внутривенная инъекция золедроновой кислоты в дозе 5 мг. За день до введения и через три дня после внутривенного введения назначали парацетамол по 1 таблетке 2 раза в день для уменьшения выраженности проявлений гриппоподобного синдрома. У пациента отмечено повышение температуры до 38 °С в течение 3 дней после введения препарата. Клинически зафиксировано улучшение в виде снижения болевого синдрома до 2 баллов в течение 3 нед. Полное клиническое выздоровление с купированием болевого синдрома и отёка мягких тканей наступило через месяц после инъекции золедроновой кислоты.

После завершения противовирусного и иммуномодулирующего лечения в сентябре 2021 г. и при контрольном осмотре в марте 2022 г. болевой синдром отсутствовал, уровень IgG-антител к ЦМВ снизился до 23 Ме/мл, показатели иммунного статуса соответствовали

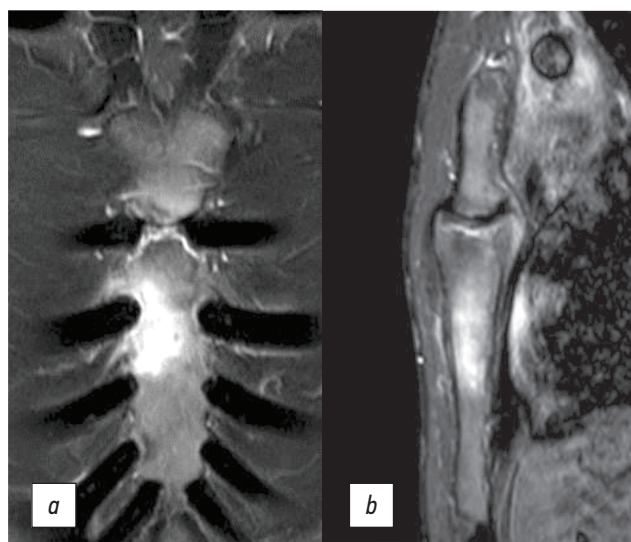


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма до назначения золедроновой кислоты. PD/Fs, коронарный (а) и сагиттальный (b) срезы.

Fig. 2. Magnetic resonance imaging before use of zoledronic acid. PD/Fs, coronal (a) and sagittal (b) partitions.

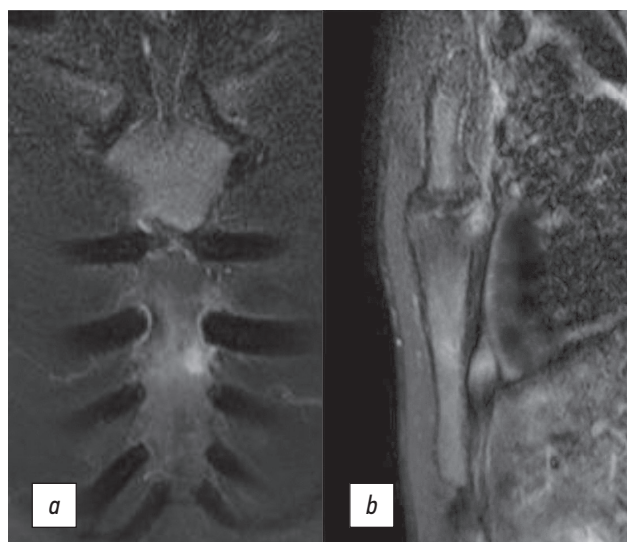


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма после назначения золедроновой кислоты. PD/Fs, коронарный (а) и сагиттальный (b) срезы. Положительная динамика в области пораженной грудины.

Fig. 3. Magnetic resonance imaging after therapy of zoledronic acid. PD/Fs, coronal (a) and sagittal (b) partitions. Positive dynamics in the area of the affected sternum.

возрастной норме. На данный момент пациент жалоб не предъявляет. Наблюдается клиническая ремиссия в течение 1,5 года.

На выполненных 23.03.2021 МРТ до назначения золедроновой кислоты (рис. 2) выявлен выраженный отек правой половины тела грудины с захватом двух ребер.

Контрольная МРТ проведена 02.03.2022 (рис. 3). По сравнению с предыдущим исследованием отмечена положительная динамика в виде уменьшения зоны отека костной ткани тела грудины справа с сохранением активного участка по левой поверхности грудины между III и IV ребрами диаметром до 12 мм (см. рис. 3).

20.05.2022 выполнена МРТ всего тела в режиме STIR, DWIBS. Повышения интенсивности сигнала не зарегистрировано. На серии STIR, помимо обнаруженного по данным предыдущих исследований воспалительного процесса в области тела грудины, дополнительных участков патологического очагового повышения интенсивности сигнала не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представлен случай успешного комплексного лечения взрослого пациента с хроническим небактериальным остеомиелитом грудины. Выраженное клиническое улучшение, как мы считаем, было связано с предложенной нами модификацией схемы лечения с использованием сочетания иммунотерапии с остеотропной терапией. Эффективность разработанной схемы терапии была подтверждена купированием клинических проявлений, а также результатами МРТ. На данный момент пациент находится в клинической ремиссии.

Аутовоспалительные заболевания, к которым относится ХНО, характеризуются нарушением баланса про- и противовоспалительных факторов иммунитета. В отличие от аутоиммунных заболеваний, при которых адаптивный иммунитет атакует антигены собственных тканей организма, при аутовоспалительных заболеваниях патология реализуется на уровне врожденного иммунитета. Так, у больных с ХНО нарушается функциональная активность моноцитов. Моноциты этих пациентов не способны продуцировать противовоспалительные цитокины IL-10 и IL-19 в ответ на стимуляцию их через toll-подобные и NOD-рецепторы, тогда как образование таких провоспалительных цитокинов, как IL-1 β , IL-6 и TNF α , напротив, увеличено [1, 2, 17, 18]. Такой дисбаланс приводит к формированию в организме провоспалительной среды, поддерживающей любое воспаление. Кроме всего прочего, известно, что IL-1 β , IL-6 и TNF α вызывают повышение уровня RANKL, растворимого лиганда, который взаимодействует с рецептором RANK на мембране предшественников остеокластов. Это запускает дифференцировку и созревание остеокластов, функция которых заключается в резорбции костной ткани [1, 2, 17–19]. Причины формирования аутовоспалительного синдрома

плохо изучены. Помимо генетических мутаций в цитокиновых генах и генах, контролирующих баланс врожденного иммунитета [1, 18, 19], вклад в патогенез вносят хронические, длительно существующие воспалительные процессы, которые могут приводить к формированию провоспалительного микроокружения и истощению противовоспалительного потенциала врожденного иммунитета. У пациента С. выявлены длительно протекавший дисбиоз кишечника, сопровождавшийся *acne vulgaris*, и хроническая рецидивирующая ЦМВ-инфекция. Кроме того, обнаружена повышенная фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов, что свидетельствует о гиперактивации этих звеньев врожденного иммунитета. Сами по себе бактериальные и вирусные инфекции не поражали костную ткань, но создавали провоспалительную среду. Устранение этих персистирующих очагов воспаления за счет проведения адекватной терапии нивелировало провоспалительную среду, а бисфосфонаты инактивировали остеокласты, что способствовало клиническому и рентгенологическому улучшению картины заболевания.

Пациент С. получил 3 курса иммуномодулирующей терапии: полиоксидоний, снижающий повышенные уровни провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6 и IL-1 β); ликолипид, стимулирующий NOD-рецепторы, и метилуросцил, нормализующий местный иммунитет. Действие всех трех препаратов направлено на восстановление баланса врожденного иммунитета, уменьшение активности гиперактивированных моноцитов и разрыв петли положительной обратной связи, поддерживающей состояние аутовоспаления. Введение на завершающем этапе золедроновой кислоты, снижающей активность остеокластов, способствовало купированию клинических симптомов заболевания.

ВЫВОДЫ

Лечение хронического небактериального/хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита представляет серьезную проблему в связи с риском ухудшения психологического и эмоционального состояния пациента из-за хронического болевого синдрома и развития необратимых деформаций и патологических переломов костей, в основном позвонков. Выбор рациональной тактики лечения также крайне актуален, так как пока неизвестно, какова длительность ремиссии и какая терапия необходима для окончательного разрешения заболевания. Хотя результаты лечения пациента с ХНО обнадеживающие, они на данный момент неконтролируемые и наблюдательные. Существует большая потребность в рандомизированном контролируемом исследовании с участием многих центров, чтобы помочь определить место комбинации иммунотерапии и бисфосфонатов в терапии хронического негнойного остеомиелита в детском и взрослом возрасте.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

Источник финансирования. Не указан.

Funding source. Not specified.

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию его медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhao D.Y., McCann L., Hahn G., Hedrich C.M. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) // *J Transl Autoimmun.* 2021. Vol. 4. N 100095. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100095 Дата публикации: 20.03.2021. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8040271/>
2. Buch K., Thuesen A.C.B., Brøns C., Schwarz P. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review // *Calcif Tissue Int.* 2019. Vol. 104, N 5. P. 544–553. doi: 10.1007/s00223-018-0495-0
3. Girschick H., Finetti M., Orlando F., et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry // *Rheumatology (Oxford)*. 2018. Vol. 57, N 7. P. 1203–1211. doi: 10.1093/rheumatology/key058 [published correction appears in: *Rheumatology (Oxford)*. 2018. Vol. 57, N 8. P. 1504].
4. Ferguson P.J., Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis // *Curr Rheumatol Rep.* 2012. Vol. 14, N 2. P. 130–141. doi: 10.1007/s11926-012-0239-5
5. Hedrich C.M., Hofmann S.R., Pablik J., et al. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) // *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013. Vol. 11, N 1. P. 47. doi: 10.1186/1546-0096-11-47 Дата публикации: 23.12.2013. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3881012/>
6. Hofmann S.R., Schnabel A., Rösen-Wolff A., et al. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies // *J Rheumatol.* 2016. Vol. 43, N 11. P. 1956–1964. doi: 10.3899/jrheum.160256
7. Schnabel A., Range U., Hahn G., et al. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children // *Rheumatol Int.* 2016. Vol. 36, N 12. P. 1737–1745. doi: 10.1007/s00296-016-3572-6
8. Бережный А.П., Очкуренко А.А. Консервативное лечение хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита у детей // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 1998. Т. 5, № 1. С. 37–43. doi: 10.17816/vto104392
9. Очкуренко А.А. К вопросу об эффективности гормональной и нестероидной противовоспалительной терапии в лечении хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита // *Материалы научной сессии РМАПО, посвященной 850-летию Москвы.* Выпуск 2. Москва, 1997. С. 171–172.
10. Петухова В.В., Мушкин А.Ю., Костик М.М. Применение бисфосфонатов при костной патологии у детей (систематический обзор) // *Медицинский альянс.* 2021. Т. 9, № 3. С. 59–70. doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-59-70
11. Miettinen P.M., Wei X., Kaura D., et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) // *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009. Vol. 7, N 2. doi: 10.1186/1546-0096-7-2 Дата публикации: 12.01.2009. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2631594/>
12. Morbach H., Stenzel M., Girschick H.J. Bisphosphonate treatment for patients with chronic nonbacterial osteomyelitis // *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008. Vol. 4, N 11. P. 570–571. doi: 10.1038/ncprheum0908
13. Yamashita K., Calderaro C., Labianca L., et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) involving spine: A case report and literature review // *J Orthop Sci.* 2021. Vol. 26, N 2. P. 300–305. doi: 10.1016/j.jos.2018.06.015
14. Zhao Y., Chauvin N.A., Jaramillo D., Burnham J.M. Aggressive Therapy Reduces Disease Activity without Skeletal Damage Progression in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis // *J Rheumatol.* 2015. Vol. 42, N 7. P. 1245–1251. doi: 10.3899/jrheum.141138
15. Hofmann C., Wurm M., Schwarz T., et al. A standardized clinical and radiological follow-up of patients with chronic non-bacterial osteomyelitis treated with pamidronate // *Clin Exp Rheumatol.* 2014. Vol. 32, N 4. P. 604–609.
16. Дискарашвили А.В., Родионова С.С., Миронов С.П., и др. Динамика метаболического состояния костной ткани при комплексном лечении хронического посттравматического остеомиелита длинных костей // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2020. Т. 27, № 4. С. 53–64. doi: 10.17816/vto52895
17. Hedrich C.M., Morbach H., Reiser C., Girschick H.J. New Insights into Adult and Paediatric Chronic Non-bacterial Osteomyelitis CNO // *Curr Rheumatol Rep.* 2020. Vol. 22, N 9. P. 52. doi: 10.1007/s11926-020-00928-1 Дата публикации: 23.07.2020. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378119/>

18. Hofmann S.R., Kapplusch F., Mäbert K., Hedrich C.M. The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO)-a systematic review // *Mol Cell Pediatr.* 2017. Vol. 4, N 1. P. 7. doi: 10.1186/s40348-017-0073-y

19. Hofmann S.R., Kapplusch F., Girschick H.J., et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment // *Curr Osteoporos Rep.* 2017. Vol. 15, N 6. P. 542–554. doi: 10.1007/s11914-017-0405-9

REFERENCES.

1. Zhao DY, McCann L, Hahn G, Hedrich CM. Chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) and chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100095. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100095

2. Buch K, Thuesen ACB, Brøns C, Schwarz P. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(5):544–553. doi: 10.1007/s00223-018-0495-0

3. Girschick H, Finetti M, Orlando F, et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry *Rheumatology* (Oxford). 2018;57(7):1203–1211. doi: 10.1093/rheumatology/key058

4. Ferguson PJ, Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(2):130–141. doi: 10.1007/s11926-012-0239-5

5. Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, et al. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2013;11(1):47. doi: 10.1186/1546-0096-11-47

6. Hofmann SR, Schnabel A, Rösen-Wolff A, et al. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: Pathophysiological Concepts and Current Treatment Strategies. *J Rheumatol.* 2016;43(11):1956–1964. doi: 10.3899/jrheum.160256

7. Schnabel A, Range U, Hahn G, et al. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatol Int.* 2016;36(12):1737–1745. doi: 10.1007/s00296-016-3572-6

8. Bereznyi AP, Ochurenko AA. Conservative treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 1998;5(1):37–43. (In Russ). doi: 10.17816/vto104392

9. Ochurenko AA. On the issue of the effectiveness of hormonal and nonsteroidal anti-inflammatory therapy in the treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Proceedings of the scientific session of the Russian Academy of Postgraduate Education dedicated to the 850th anniversary of Moscow. Issue 2. Moscow, 1997. P. 171–172. (In Russ).

10. Petukhova V, Mushkin A, Kostik M. Bisphosphonate treatment in the bone disorders in children: a systematic

review. *Medical alliance.* 2021;9(3):59–70. (In Russ). doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-59-70

11. Miettinen PM, Wei X, Kaura D, et al. Dramatic pain relief and resolution of bone inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol Online J.* 2009;7:2. doi: 10.1186/1546-0096-7-2

12. Morbach H, Stenzel M, Girschick HJ. Bisphosphonate treatment for patients with chronic nonbacterial osteomyelitis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4(11):570–571. doi: 10.1038/ncprheum0908

13. Yamashita K, Calderaro C, Labianca L, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) involving spine: A case report and literature review. *J Orthop Sci.* 2021;26(2):300–305. doi: 10.1016/j.jos.2018.06.015

14. Zhao Y, Chauvin NA, Jaramillo D, Burnham JM. Aggressive Therapy Reduces Disease Activity without Skeletal Damage Progression in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1245–1251. doi: 10.3899/jrheum.141138

15. Hofmann C, Wurm M, Schwarz T, et al. A standardized clinical and radiological follow-up of patients with chronic non-bacterial osteomyelitis treated with pamidronate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):604–609.

16. Tsiskarashvili AV, Rodionova SS, Mironov SP, et al. Dynamics of bone tissue metabolism in the complex treatment of chronic posttraumatic osteomyelitis of long bones. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2020;27(4):53–64. (In Russ). doi: 10.17816/vto52895

17. Hedrich CM, Morbach H, Reiser C, Girschick HJ. New Insights into Adult and Paediatric Chronic Non-bacterial Osteomyelitis CNO. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(9):52. doi: 10.1007/s11926-020-00928-1

18. Hofmann SR, Kapplusch F, Mäbert K, Hedrich CM. The molecular pathophysiology of chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO)-a systematic review. *Mol Cell Pediatr.* 2017;4(1):7. doi: 10.1186/s40348-017-0073-y

19. Hofmann SR, Kapplusch F, Girschick HJ, et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(6):542–554. doi: 10.1007/s11914-017-0405-9

ОБ АВТОРАХ

***Таиров Газинур Наильевич**, аспирант,
врач — травматолог-ортопед;
адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10;
e-mail: gazinur.vezunchik@mail.ru

Топтыгина Анна Павловна, д.м.н.,
врач — иммунолог-аллерголог,
руководитель лаборатории цитокинов;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9981-4762>;
eLibrary SPIN: 8523-5018;
e-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Очкуренко Александр Алексеевич, д.м.н., профессор,
врач — травматолог-ортопед;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1078-9725>;
eLibrary SPIN: 8324-2383;
e-mail: cito-omo@mail.ru.

Буклемишев Юрий Витальевич,
врач — травматолог-ортопед;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0039-2118>;
eLibrary SPIN: 4329-4720;
e-mail: buklemishev@mail.ru

Карпов Игорь Николаевич, к.м.н.,
врач-рентгенолог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-9361>;
eLibrary SPIN: 5943-3689;
e-mail: igorkarpoff@mail.ru

AUTHORS INFO

Gazinur N. Tairov, post-graduate student,
traumatologist-orthopedist;
address: 10 Priorova str., 127229, Moscow, Russia;
e-mail: gazinur.vezunchik@mail.ru

Anna P. Toptygina, MD, Dr. Sci. (Med.),
immunologist-allergologist,
head of the laboratory of cytokines;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9981-4762>;
eLibrary SPIN: 8523-5018;
e-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Alexander A. Ochurenko, MD, Dr. Sci. (Med.), professor,
traumatologist-orthopedist;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1078-9725>;
eLibrary SPIN: 8324-2383;
e-mail: cito-omo@mail.ru.

Yuriy V. Buklemishev, MD,
traumatologist-orthopedist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0039-2118>;
eLibrary SPIN: 4329-4720;
e-mail: buklemishev@mail.ru

Igor N. Karpov, MD, Cand. Sci. (Med.),
radiologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-9361>;
eLibrary SPIN: 5943-3689;
e-mail: igorkarpoff@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author