DOI: https://doi.org/10.17816/vto625736

Хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит: аспекты эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения: обзор литературы

А.А. Очкуренко, А.А. Кулешов, Г.Н. Таиров, М.С. Ветрилэ, С.Н. Макаров, И.Н. Лисянский, Ю.В. Буклемишев, Н.А. Аганесов

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Представлен обзор литературы, посвящённой изучению хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита. Это орфанное заболевание, поражающее преимущественно детей и подростков, которое обладает широким спектром клинических проявлений и множеством вопросов в аспекте диагностики, патогенеза и лечения. Обзор носит аналитический характер и проведён с использованием баз данных медицинской литературы и поисковых ресурсов PubMed (MEDLINE), Google Scholar и eLibrary. В обзоре затронуты следующие аспекты: эпидемиология, клиническая картина, патогенез, диагностика, лечение, генетические факторы в патофизиологии хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита у человека. Целью данного обзора является углубление знаний практикующих врачей о данном заболевании, что позволит им своевременно выявлять больных и назначать адекватное лечение.

Ключевые слова: хронический небактериальный остеомиелит; хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит; бисфосфонаты.

Как цитировать:
Очкуренко А.А., Кулешов А.А., Таиров Г.Н., Ветрилэ М.С., Макаров С.Н., Лисянский И.Н., Буклемишев Ю.В., Аганесов Н.А. Хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит: аспекты эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения: обзор литературы // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 4. С. 709–725. DOI: https://doi.org/10.17816/vto625736

Рукопись получена: 16.01.2024 **Рукопись одобрена:** 16.05.2024 **Опубликована online:** 07.11.2024

ЭКО•ВЕКТОР

Все права защищены
© Эко-Вектор, 2024

DOI: https://doi.org/10.17816/vto625736

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: aspects of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment: literature review

Alexander A. Ochkurenko, Alexander A. Kuleshov, Gazinur N. Tairov, Marchel S. Vetrile, Igor N. Lisyansky, Sergey N. Makarov, Yuriy V. Buklemishev, Nikolay A. Aganesov

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

ABSTRACT

The paper presents a literature review on chronic recurrent multifocal osteomyelitis. This orphan disease, which primarily affects children and adolescents, has a wide range of clinical manifestations and presents various diagnostic, pathological, and therapeutic problems. An analytical review was performed using medical literature databases and PubMed (MEDLINE), Google Scholar, and eLibrary search systems. The review addresses the following: epidemiology, clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, treatment, and genetic factors in the pathophysiology of chronic recurrent multifocal osteomyelitis in humans. The review aimed to improve clinicians' understanding of this disease, allowing for timely diagnosis and appropriate treatment initiation.

Keywords: chronic nonbacterial osteomyelitis; chronic recurrent multifocal osteomyelitis; bisphosphonates.

To cite this article:

Ochkurenko AA, Kuleshov AA, Tairov GN, Vetrile MS, Lisyansky IN, Makarov SN, Buklemishev YuN, Aganesov NA. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: aspects of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment: literature review. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(4):709–725. DOI: https://doi.org/10.17816/vto625736

Received: 16.01.2024 **Accepted:** 16.05.2024 **Published online:** 07.11.2024

All rights reserved
© Eco-Vector, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит (ХРМО), или хронический небактериальный остеомиелит (ХНО), известный в отечественной литературе как первично-хронический многоочаговый остеомиелит (ПХРМО), представляет собой аутовоспалительное заболевание костей, которое поражает преимущественно детей и подростков [1–3] с пиком начала патологического процесса между 7 и 12 годами, но может встречаться во всех возрастных группах и относится к орфанным заболеваниям (ORPHA: 324964). Спектр клинических проявлений разнообразен и варьирует от единичных бессимптомных поражений костей до наиболее тяжёлых форм, сопровождающихся множественными поражениями костей, суставов, кишечника и кожных покровов [1–8].

Патофизиология ХРМО недостаточно изучена, но имеются работы, свидетельствующие о том, что основной причиной заболевания являются нарушения в клетках врождённого иммунитета [1, 3–5]. Моноциты людей с данным заболеванием не способны продуцировать в достаточном объёме противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) 10, ИЛ-19. Это приводит к активации провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1b, ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), которые воздействуют на рецепторы RANK остеокластов, активируя их. Повышенная активность остеокластов приводит к резорбции костной ткани и асептическому воспалению [1, 3–6].

В настоящее время отсутствуют проспективно достоверные и широко признанные диагностические критерии, в связи с чем заболевание ХРМО является диагнозом исключения [1, 6]. В среднем от момента появления симптомов до постановки диагноза проходит около 1–2 лет, что отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов и может приводить к возникновению необратимых последствий со стороны опорно-двигательного аппарата [2].

На данный момент не существует этиотропной терапии ХРМО. Лечение пациентов с ХРМО описано на относительно небольших сериях клинических случаев и в настоящее время чаще носит эмпирический характер [2, 7]. Оно обычно включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), кортикостероиды, базисные противоревматические препараты (сульфасалазин или метотрексат), блокаторы ФНО-α [1–3]. В последние годы всё большее внимание стали уделять применению бисфосфонатов [1–3].

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Источником информации являлись полнотекстовые публикации в иностранных и отечественных журналах, отобранные по базам данных PubMed (MEDLINE), Google Scholar и eLibrary при использовании следующих ключевых терминов: «chronic non-bacterial osteomyelitis (CNO)», «chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)», и Научной электронной библиотеки eLIBRARY (eLibrary.Ru) по ключевым словам «хронический небактериальный остеомиелит (ХНО)», «хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит (ХРМО)».

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиология

Впервые данное заболевание было описано в 1972 г. A. Giedion как подострый и хронический симметричный остеомиелит [8]. Термин «хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит» ввели F.P. Probst и соавт. в 1978 г. [9]. В настоящее время в литературе описано около 500 случаев ХРМО, преимущественно в виде серии случаев [2]. Существуют различные сведения о распространённости ХРМО. Согласно литературным источникам, она варьирует от 1 до 4 случаев на миллион [1, 10], но истинную распространённость трудно оценить, так как это малоизвестное заболевание и, вероятно, в значительной степени не диагностируется [11]. Распространённость заболевания среди девочек в 2 раза выше, чем среди мальчиков [9, 12, 13]. Имеются расово-этнические особенности его распространения в виде преобладания европеоидной расы [2, 14–17]. Пик манифестации заболевания чаще варьирует между 7 и 12 годами, но может встречаться во всех возрастных группах [1–3, 18–20]. Из-за иногда лёгких и неспецифических клинических проявлений у некоторых детей диагностика может быть отсрочена; опрос в США выявил среднюю задержку примерно в 2 года [21].

Клиника

Клиническая картина и тяжесть ХРМО у пациентов значительно различаются — от бессимптомного течения до множественных поражений костей, сопровождающихся выраженным болевым синдромом, отёком, гиперемией, нарушением функции поражённых сегментов, существенно снижающим качество жизни. Кроме основных проявлений локального воспаления костей, заболевание может сопровождаться субфебрильной температурой, поражением кожных покровов, кишечника, суставов. Поражение кожных покровов, включающее акне, ладонно-подошвенный пустулёз, псориаз, встречается в 8% случаев. Поражение кишечника (чаще всего болезнь Крона) отмечается в 10% случаев. Поражение суставов в виде синовита обычно манифестирует в крестцово-подвздошном и грудино-ключичном сочленениях, тазобедренных и коленных суставах [6]. ХРМО, сопровождающееся поражением кожных покровов и синовитом, в литературе чаще рассматривается как синдром SAPHO (акроним от Synovitis — синовит, Acne — акне, Pustulosis — пустулёз, Hyperostosis — гиперостоз, Osteitis — остеит) [6, 11].

ХРМО чаще всего поражает метафизы длинных костей, кости таза, позвоночника или плечевого пояса [14, 17, 22]. Локализация очагов поражения у взрослых и детей различается: так, согласно исследованию A. Skrabl-Baumgartner

и соавт. (2019 г.) [23], у детей чаще поражаются ключицы (41,7% у детей, 10% у взрослых) и метафизы длинных костей (33,3% у детей, 10% у взрослых). Вовлечение грудины чаще встречается у взрослых (8,3% у детей, 50% у взрослых), равно как и поражение позвонков (21% у детей, 50% у взрослых) (рис. 1).

При отсутствии терапии данного заболевания, а также при тяжёлом течении могут возникать необратимые последствия со стороны опорно-двигательного аппарата в виде патологических переломов, деформаций конечностей и позвоночника, костных разрастаний/гиперостоза, требующих выполнения хирургических вмешательств [24, 25].

Патогенез

За последние годы научные исследования улучшили понимание молекулярной патофизиологии ХРМО. Однако из-за сложности задействованных механизмов, а также клинической и молекулярной вариабельности между пациентами точная патофизиология ХРМО до сих пор остаётся неизвестной [1]. Предполагавшаяся первоначально инфекционная причина развития ХРМО была исключена в нескольких исследованиях [1, 26]. Кроме того, лечение антибиотиками не приводило к ремиссии у пациентов с ХРМО [26–36]. Первоначальные отчёты о *Propionibacterium acnes*, микоплазмах или стафилококках в биоптатах кости, вероятно, были связаны с контаминацией кожными комменсалами [1, 11, 13, 26–31].

В настоящее время патогенез данного заболевания связывают с молекулярными нарушениями в клетках врождённого иммунитета. Воспаление костей возникает в результате дисбаланса экспрессии цитокинов клетками врождённого иммунитета, что приводит к дифференцировке и повышенной активности остеокластов, вследствие чего возникает ремоделирование костной ткани с лизисом и асептическим воспалением [5, 9, 19, 38–42].

Молекулярная патофизиология хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита

Воспаление представляет собой мощный и ненаправленный механизм защиты от экзогенных патогенов или эндогенных агентов (таких как инфекции, повреждённые ткани). Восприятие этих агентов происходит с помощью рецепторов распознавания образов (PRR), таких как ассоциированные с мембраной Toll-подобные рецепторы (TLR) и преимущественно цитоплазматически локализованные NOD-подобные рецепторы (NLR). После распознавания опасных сигналов моноцитами/макрофагами активируются мультибелковые комплексы, называемые инфламмасомами. В состав NLRP3-инфламмасомы входят NLRP3,

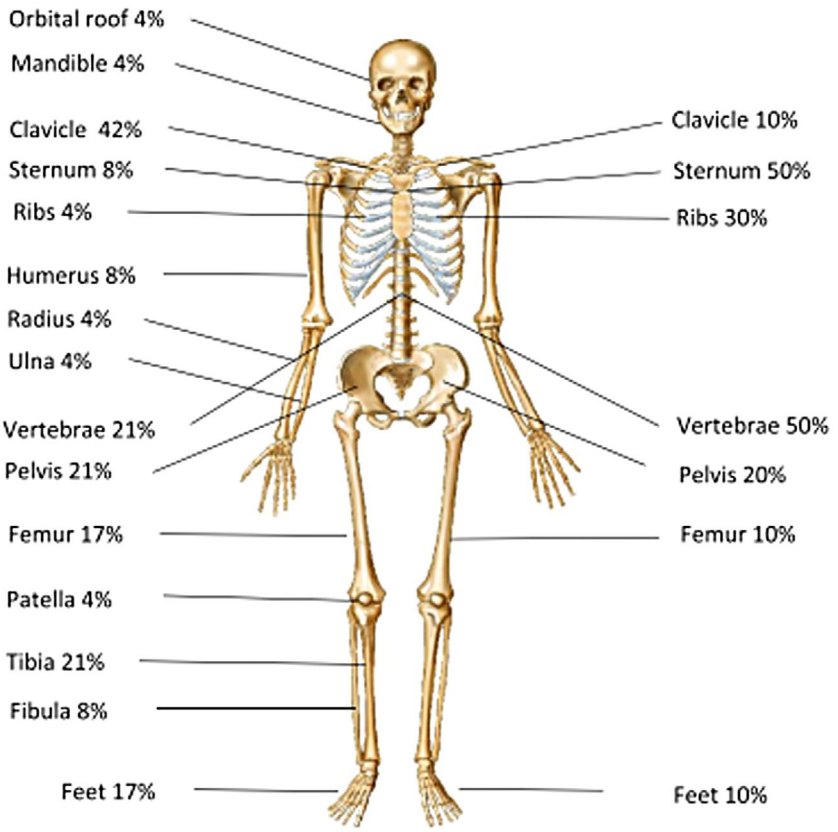

Рис. 1. Распределение поражений костей у пациентов с хроническим рецидивирующим многоочаговым остеомиелитом: слева — пациенты детского возраста, справа — взрослые пациенты [23].

Fig. 1. Distribution of bone lesions in patients with chronic recurrent multifocal osteomyelitis: on the left — pediatric patients, on the right — adult patients [23].

ASC и прокаспаза-1. После активации инфламмасомы каспаза-1 расщепляет про-ИЛ-1β и приводит к выделению активного ИЛ-1β. В моноцитах пациентов с ХРМО нарушена сигнализация MAP-киназ Erk1 и 2, что способствует снижению экспрессии иммунорегуляторных цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-19. JNK и p38MAPK не затронуты, что приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β, ИЛ-20). Снижение экспрессии ИЛ-10 и ИЛ-19 способствует усилению активации инфламмасом и последующему высвобождению ИЛ-1β. Провоспалительные цитокины ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-20 и ИЛ-1β усиливают взаимодействие мембранных рецепторов RANK с их растворимым лигандом RANKL на клетках-предшественниках остеокластов и вызывают дифференцировку и активацию остеокластов (рис. 2) [6]. Повышенная активность остеокластов, опосредованная дисбалансом между противо- и провоспалительными цитокинами, способствует хроническому асептическому воспалению костей с явлениями лизиса или склероза [32].

Диагностика

Диагностика ХРМО является актуальной проблемой ввиду того, что в среднем от момента появления симптомов до постановки диагноза проходит около 1–2 лет. Данный факт отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов и может характеризоваться возникновением необратимых последствий со стороны опорно-двигательного аппарата [2, 16, 21, 33].

Диагностические критерии ХРМО были предложены A. Jansson и соавт. ещё в 2007 году (табл. 1) [34, 35]. Согласно им ХРМО подтверждается при наличии двух больших или одного большого и трёх малых критериев.

Несмотря на вышеизложенные критерии, на данный момент они не являются проспективно достоверными и широко признанными, в связи с этим заболевание ХРМО представляет собой диагноз исключения [1, 6]. Клинические проявления заболевания не являются патогномоничными и позволяют лишь заподозрить заболевание, так же как и лабораторные показатели, которые дают неспецифические результаты. Обычно у пациентов с ХРМО присутствуют незначительно повышенные показатели С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) с частотой от 49 до 80% [1, 2, 16, 34]. Хотя это и не является специфичным и не исключает ХРМО, сильно повышенные показатели СРБ и СОЭ (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы) требуют исключения дифференциальных диагнозов [21]. У детей с данным заболеванием выявляются антинуклеарные антитела ANA (8–38%) и HLA-B27 (2–25%) [2, 14, 16, 34, 46–48].

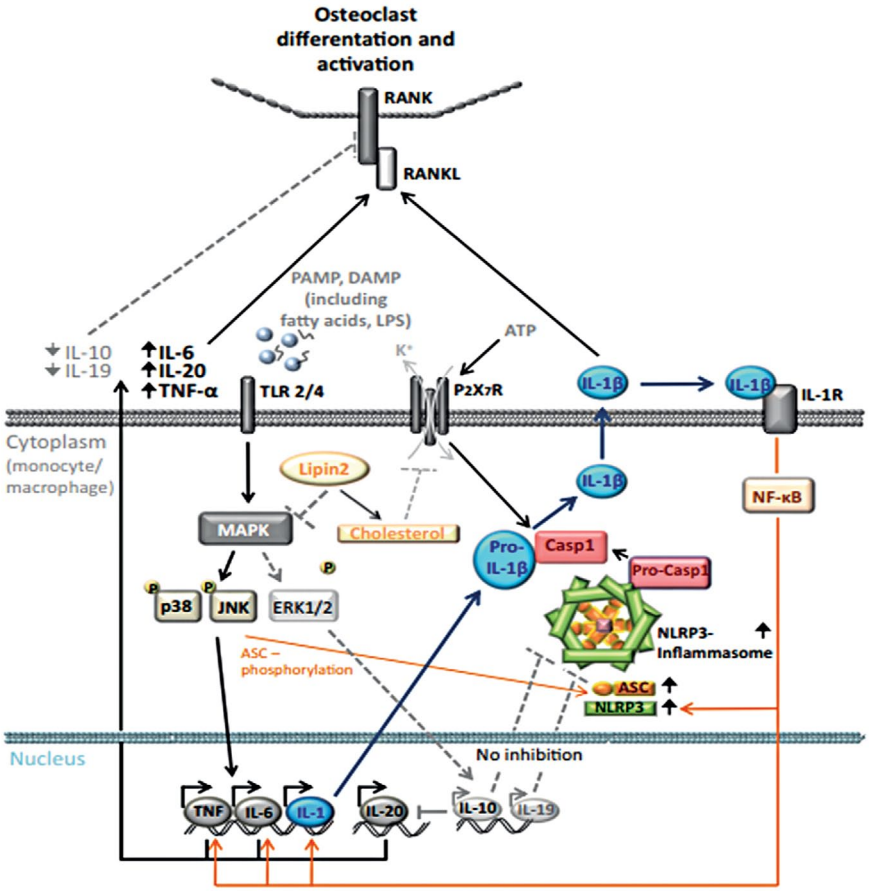

Рис. 2. Патогенез активации остеокластов при хроническом рецидивирующем многоочаговом остеомиелите [6].
Fig. 2. Pathogenesis of osteoclast activation in chronic recurrent multifocal osteomyelitis [6].

Таблица 1. Большие и малые критерии диагностики хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита (адаптировано из: A. Jansson, Proposed major and minor diagnostic criteria of CRMO, 2007 [34, 35])

Table 1. Major and minor criteria for diagnosing chronic recurrent multifocal osteomyelitis (adapted from: A. Jansson, Proposed major and minor diagnostic criteria of CRMO, 2007 [34, 35])

Большие диагностические критерии	Малые диагностические критерии
1. Рентгенологическое подтверждение остеолитического или склеротического поражения кости	A. Отсутствие изменений в показателях общего анализа крови и хорошее общее самочувствие
2. Многоочаговое поражение костей	B. Незначительное или умеренное повышение показателей СРБ и СОЭ
3. Ладонно-подошвенный пустулёз или псориаз	C. Длительность заболевания более 6 месяцев
4. Стерильная биопсия кости с признаками воспаления и/или фиброза/склероза	D. Гиперостоз
	E. Ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями, кроме ладонно-подошвенного пустулёза или псориаза
	F. Отягощённый наследственный анамнез в виде наличия родственников первой и второй степени родства с аутоиммунными или аутовоспалительными заболеваниями или с ХРМО

Примечание. ХРМО — хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Note. ХРМО — chronic recurrent multifocal osteomyelitis, СРБ — C-reactive protein, СОЭ — erythrocyte sedimentation rate.

Повышенные уровни цитокинов в крови могут быть полезными инструментами для диагностики у пациентов с ХРМО в будущем. Уровни ФНО-α и ИЛ-6 в сыворотке крови у части пациентов с ХРМО умеренно повышены [34, 36]. Есть работы, свидетельствующие, что у пациентов с ХРМО повышен набор сывороточных белков (а именно цитокин ИЛ-6, хемокины CCL11 и CCL5/эотоксин RANTES, коллаген Iα и растворимый рецептор ИЛ-2/sИЛ-2R) [2, 37, 38]. Три сывороточных белка, а именно хемокин MCP-1, цитокин ИЛ-12 и растворимый рецептор ИЛ-2, обладают потенциалом для оценки активности заболевания в ответ на лечение [38]. Однако эти данные требуют дальнейших исследований для повышения достоверности.

Методы визуализации имеют ключевое значение для диагностики ХРМО и исключения дифференциальных диагнозов [30]. К наиболее информативным относят магнитно-резонансную томографию (МРТ) всего тела (total body) (рис. 3) и сцинтиграфию костей скелета [51]. Воспалительные поражения костей могут быть обнаружены на обычных рентгенограммах как остеолитические или склеротические очаги [40–42]. Но рентгенологические проявления могут не выявляться на начальных стадиях в связи с отсутствием изменений в структуре костной ткани. В частности, на ранних стадиях заболевания методы магнитно-резонансной томографии и сцинтиграфии обладают высокой чувствительностью. Однако сцинтиграфия обладает лучевой нагрузкой, и в приоритете именно выполнение МРТ. С помощью данных исследований можно визуализировать отёк костей ещё до того, как разовьются остеолитические очаги или явления склероза, и они могут помочь оценить воспаление окружающих тканей. Т2- и Т1-режимы позволяют выявить воспалительные поражения костей и окружающих тканей [54–58]. Поражённые очаги костной ткани приводят к формированию низкого сигнала на Т1-взвешенном изображении, высокого на Т2 и в режиме жироподавления. Во время постановки диагноза следует выполнить визуализацию всего тела с использованием методов МРТ для выявления клинически бессимптомных поражений [43]. Методы визуализации МРТ также важны для оценки активности заболевания во время последующего наблюдения и для выявления и мониторинга новых очагов поражения [43].

По данным доступной литературы, биопсию кости выполняют у 60–80% пациентов с ХРМО [14, 34, 44, 45]. Хотя в биоптатах костей пациентов с ХРМО не было зарегистрировано специфических для заболевания маркёров, они могут исключить хроническую бактериальную природу, злокачественные новообразования или другие системные заболевания. По нашему мнению, выполнение морфологического и микробиологического исследования является обязательным в диагностике заболевания.

Результаты биопсии костей пациентов с ХРМО включают плотные инфильтраты иммунных клеток, лизис костной ткани, фиброз и/или нормальную костную ткань [20, 34]. Клеточные инфильтраты могут меняться с течением времени и развития заболевания. В основном на ранних стадиях заболевания преобладают нейтрофилы и моноциты/макрофаги, на более поздних стадиях — лимфоциты, включая плазматические клетки. Макрофаги являются постоянным клеточным компонентом во время этих фаз [46]. Однако инфильтраты на разных стадиях развития — ремиссии и обострения — могут сосуществовать, отражая активность заболевания [25, 46].

ХРМО является диагнозом исключения. Дифференциальная диагностика проводится с инфекционным (неспецифические и специфические инфекции) остеомиелитом, злокачественными и доброкачественными образованиями, метаболическими и другими аутовоспалительными

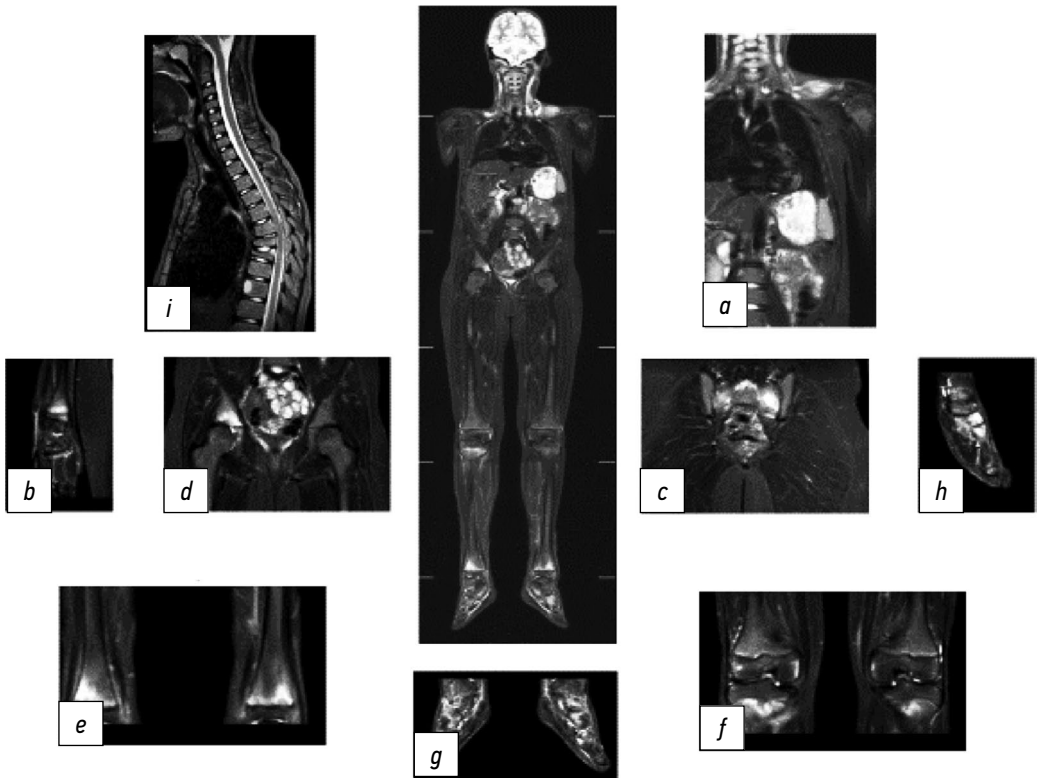

Рис. 3. МРТ всего тела в режиме STIR как стандарт диагностики хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита. МРТ-картина многоочагового поражения костей пациента К., 13 лет. На серии STIR всего тела выявляется диффузный отёк стернального конца левой ключицы (*a*), дистального метаэпифиза правой лучевой кости (*b*), боковых масс крестца с двух сторон (*c*), смежных отделов тел подвздошной и седалищной костей справа (*d*), проксимальных метаэпифизов большеберцовых костей (больше справа), проксимального метаэпифиза малоберцовой кости справа (*e*), дистальных метаэпифизов большеберцовых и малоберцовых костей (*f*), костей предплюсны обеих стоп (больше справа) (*g*), плюсневых костей левой стопы (*h*). Также определяется отёк задне-верхнего отдела Th8 позвонка, переднего отдела Th10 позвонка. Определяются снижение высоты тел позвонков Th7 до 1/2 и Th8 в переднем и среднем отделе до 1/3, деформация верхней замыкательной пластинки Th6. Интенсивность сигнала от тел Th6, Th7 в передних и средних отделах тела Th8 позвонков не изменена — застарелые консолидированные компрессионные переломы (последствия хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита). На данном уровне Th6-Th8 определяется локальное усиление физиологического кифоза грудного отдела позвоночника (*i*).

Fig. 3. Whole body MRI in STIR mode as the standard for diagnosing chronic recurrent multifocal osteomyelitis. MRI picture of multifocal bone lesions, patient K., 13 years old. Whole body STIR series reveals diffuse edema of the sternal end of the left clavicle (*a*), distal metaepiphysis of the right radius (*b*), lateral masses of the sacrum on both sides (*c*), adjacent parts of the bodies of the ilium and ischium on the right (*d*), proximal metaepiphysis of the tibia bones (more on the right), proximal metaepiphysis of the fibula on the right (*e*), distal metaepiphysis of the tibia and fibula (*f*), tarsal bones of both feet (more on the right) (*g*), metatarsal bones of the left foot (*h*). Edema of the postero-superior part of the Th8 vertebra and the anterior part of the Th10 vertebra is also determined. A decrease in the vertebral bodies of Th7 to 1/2 and Th8 in the anterior and middle sections to 1/3, and deformation of the upper endplate of Th6 are determined. The intensity of the signal from the Th6, Th7 bodies in the anterior and middle parts of the Th8 vertebral body is not changed — old consolidated compression fractures (consequences of chronic nonbacterial osteomyelitis). At this level Th6-Th8, a local increase in physiological kyphosis of the thoracic spine is determined (*i*).

заболеваниями (например, синдром Маджида) [47–50], DIRA (акроним от Deficiency of interleukine-1 receptor antagonist syndrone — дефицит антагониста рецептора интерлейкина 1) [51] или PAPA (акроним от Pyogenic arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne conglobata — пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне) [52].

Генетические факторы в патофизиологии хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита у человека

Существуют убедительные доказательства генетической природы данного заболевания [1]:

- зарегистрированные описания случаев заболевания ХРМО внутри нескольких поколений одной семьи [1];
- наличие приблизительно у 50% лиц с ХРМО в анамнезе других аутоиммунных/воспалительных состояний, включая псориаз, воспалительное заболевание кишечника и/или воспалительный артрит [1, 14, 20, 34, 53];
- наличие моногенетических форм данного заболевания, таких как синдром Маджида [47–50], DIRA [51] или PAPA [52].

Существует три заболевания человека, связанных с хроническим многоочаговым небактериальным

остеомиелитом, которые вызываются мутациями одного гена:

- синдром Маджида (LPIN2-мутации);
- дефицит антагониста рецептора ИЛ-1 (DIRA, мутации в IL1RN) [47, 54, 55];
- гнойный артрит, гангренозная пиодермия и синдром акне (PAPA, мутации в PSTPIP1).

Синдром Маджида (Majeed syndrome)

Синдром Маджида — это мультисистемное воспалительное заболевание, поражающее человека, которое проявляется хроническим мультифокальным остеомиелитом, врождённой дизэритропоэтической анемией с нейтрофильным дерматозом или без него. Заболевание является аутосомно-рецессивным, вызванным мутациями в гене LPIN2, кодирующем фосфатидную кислоту фосфатазу LIPIN2 [56]. Нарушение активности фосфатидной кислоты фосфатазы в LIPIN2 приводит к иммунной дисрегуляции из-за аберрантной активации инфламмасомы NLRP3 и гиперпродукции провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1β. Кроме того, дефицит LPIN2 стимулирует провоспалительные М2-макрофаги и усиливает остеокластогенез, что указывает на критическую роль липина-2 в контроле гомеостаза костной ткани. В отличие от ХРМО дебют заболевания возникает в раннем детстве, средний возраст начала заболевания составляет 12 месяцев. Гендерных различий в развитии заболевания не выявлено.

Данное заболевание встречается крайне редко, в литературе сообщается только о 24 лицах из 10 семей с генетически подтверждённым синдромом Маджида [56]. В описаниях синдрома Маджида сообщается о тяжело поражённых детях с рецидивирующей лихорадкой, тяжёлой дизэритропоэтической анемией и тяжёлым мультифокальным остеомиелитом, задержкой роста и выраженным повышением маркёров воспаления в крови, а также часто с гепатоспленомегалией. В отличие от ХРМО описаны только поражения длинных трубчатых костей, преимущественно нижних конечностей в метафизарных зонах. В лечении данного синдрома в связи с патогенезом эффективно использование блокаторов ИЛ-1, в то время как блокаторы ФНО-α практически не действуют [57].

Синдром DIRA

Синдром DIRA — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное дефицитом антагониста рецептора ИЛ-1. Заболевание дебютирует уже в неонатальном периоде клинической картиной генерализованного пустулёза, остеита с периоститом, язвенного поражения слизистых оболочек полости рта и системного воспаления. Генез заболевания связан с мутацией в гене IL1RN, который кодирует антагонист рецептора ИЛ-1. При лабораторных исследованиях отмечают лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ и весьма значимое повышение концентрации СРБ. Лихорадка является типичным клиническим симптомом, однако в некоторых случаях может развиться позднее. Поражение опорно-двигательного аппарата в виде остеита множественной локализации присоединяется через несколько недель после манифестации кожного поражения. Поражение костей выражено мультифокальным остеомиелитом и периоститом. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются длинные трубчатые кости, тела позвонков, ключицы, грудинные концы рёбер. Посевы, взятые с кожи, костей и крови, стерильны, а антибактериальная терапия неэффективна, как и использование в лечении данного синдрома глюкокортикоидов и метотрексата [24]. При отсутствии лечения заболевание приводит к тяжёлому синдрому системной воспалительной реакции и дыхательной недостаточности [54] из-за отсутствия функционального антагониста рецептора ИЛ-1 и, следовательно, неконтролируемой передачи сигналов ИЛ-1β. Лечение рекомбинантным антагонистом рецептора ИЛ-1 достаточно эффективно и позволяет достичь длительной клинической ремиссии [54, 58].

PAPA-синдром

PAPA-синдром — это аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в гене PSTPIP1, участвующем в регуляции воспалительного процесса. PSTPIP1 связывается с белком пирином, центральным регулятором инфламмасомы NLRP3, который регулирует активацию провоспалительных агентов. Пирин также ответственен за развитие другого аутовоспалительного заболевания — семейной средиземноморской лихорадки [59]. Синдром характеризует триада симптомов, которая включает гнойный артрит, гангренозную пиодермию и акне. Несмотря на то, что воспалительное поражение скелета (остеит/остеомиелит) не входит в аббревиатуру заболевания, оно описано у большинства пациентов. Терапия PAPA включает местные и/или системные стероиды, блокаторы ФНО-α и блокаторы ИЛ-1 [52, 60].

На данный момент молекулярная основа ХРМО является недостаточно изученной. Хотя и имеются работы, которые связывают развитие спорадического ХРМО с геном FBLIM1 [6, 61], они опровергаются дальнейшими исследованиями, показывающими отсутствие взаимосвязи между мутациями данного гена и возникновением заболевания [62]. Поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения для определения генетической природы и патогенеза заболевания с целью последующей возможности генетического скрининга и патогенетического лечения.

Микробиом и хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит

Существуют исследования, которые демонстрируют опосредованность аутовоспалительных заболеваний микробиомом кишечника и характером питания [19]. Учёные вывели группу мышей с гомозиготной миссенс-мутацией Leu98Ppro, способствующей развитию остеомиелита,

который напоминает хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит у людей (ХНО-мыши). Пенетрантность возникновения заболевания равнялась 100%. Когда ХНО-мышей кормили пищей с высоким содержанием жиров, происходило увеличение количества защитных бактерий, таких как лактобактерии (*Lactobacillus*), и подавление роста микробов, связанных с болезнью, таких как *Prevotella*, что снижало клинические проявления заболевания. Кроме того, нейтрофилы мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, продуцировали меньше ИЛ-1β по сравнению с мышами, получавшими диету с низким содержанием жиров [55]. Напротив, диета с низким содержанием жиров способствовала увеличению количества таких бактерий, как *Prevotella*, и увеличению продукции ИЛ-1β нейтрофилами. Передача стула от ХНО больной мыши, получавшей диету с низким содержанием жиров, молодой здоровой ХНО-мыши ускоряло течение заболевания. И наоборот, перенос стула от ХНО-мыши, получавшей диету с высоким содержанием жиров, молодой здоровой ХНО-мыши снижало количество бактерий, ассоциированных с воспалением, таких как *Prevotella*, и защищало реципиента от болезни [19]. Данные исследования демонстрируют связь микробиома кишечника с развитием аутовоспалительных заболеваний и показывают необходимость проведения исследований в данной области.

Лечение

Лечение пациентов с ХРМО в значительной степени основано на мнении экспертов и носит эмпирический характер, основанный на относительно небольших сериях случаев [2, 7]. Оно обычно включает нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, базисные противоревматические препараты (сульфасалазин или метотрексат), анти-ФНО-α [1–3, 63]. В последние годы все большее внимание стали уделять применению бисфосфонатов [1–3, 43, 63–67].

Чаще всего применяется схема лечения ХРМО, приведённая на рис. 4.

Применение НПВП в лечении ХРМО было начато эмпирически ещё на заре изучения проблемы данного патологического процесса [7, 13]. Они используются в качестве препаратов первой линии у пациентов без поражения позвоночника. НПВП обеспечивают относительно быстрое облегчение симптомов [25, 28, 34, 38, 68, 69] и эффективны в борьбе с воспалением костей у пациентов с ХРМО. Однако несколько ретроспективных анализов и одно проспективное наблюдение показали, что НПВП эффективны у большой группы пациентов в течение первых 1–2 лет лечения [1, 25]. Несмотря на длительность применения, в дальнейшем эффективность НПВП снижается, периоды ремиссии сокращаются, а частота

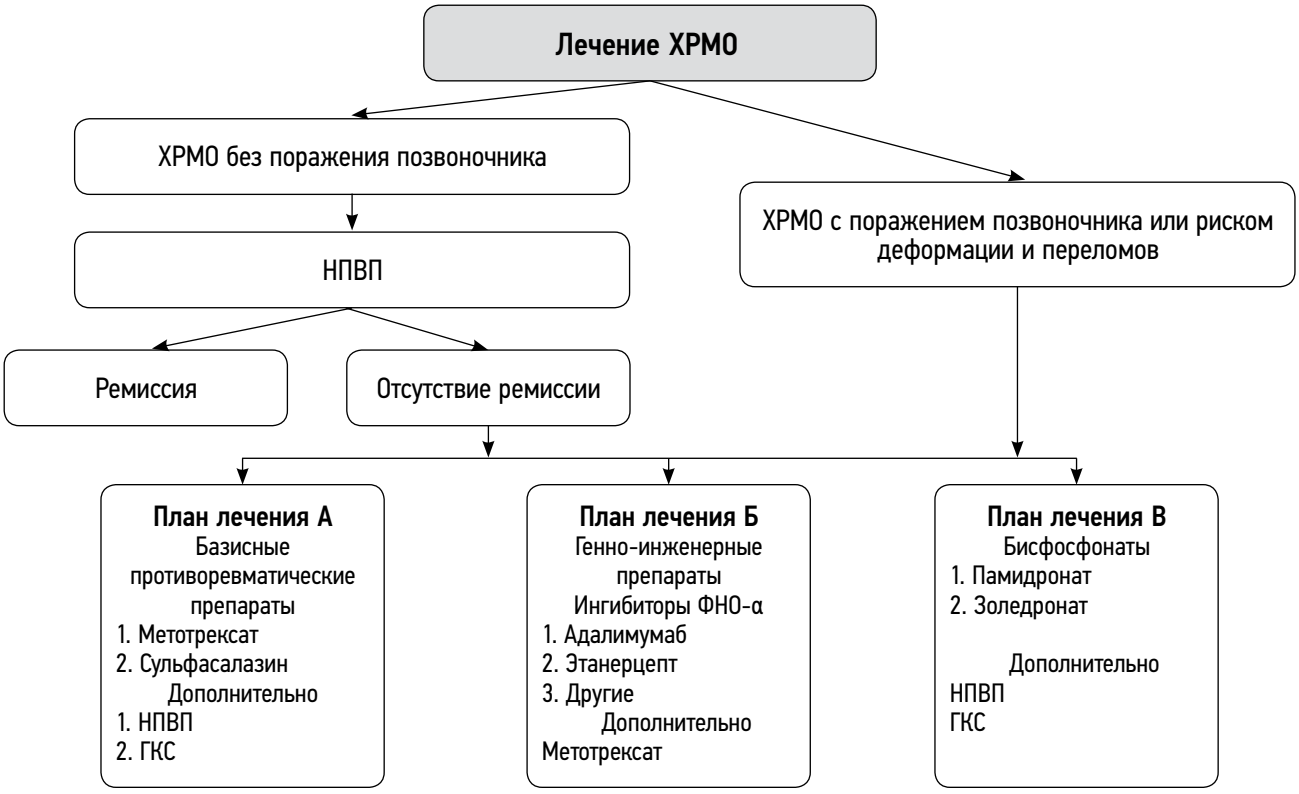

Рис. 4. Схема лечения хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита (адаптировано из [4]).
Примечание. ХРМО — хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ГКС — глюкокортикостероиды, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа.

Fig. 4. Treatment regimen for chronic recurrent multifocal osteomyelitis (adapted from [4]).
Note. ХРМО — chronic recurrent multifocal osteomyelitis, НПВП — non-steroidal anti-inflammatory drugs, ГКС — glucocorticoids, ФНО-α — tumor necrosis factor alpha.

обострений увеличивается. Более чем у 50% пациентов через 2 года наблюдения возникают рецидивы [1, 7, 25]. Чаще в лечении ХРМО применяют напроксен в дозе 10–15 мг/кг в сутки в течение продолжительного периода, в среднем от 12 до 25 мес [24, 70]. В связи с этим НПВП являются эффективным методом лечения как препараты первой линии, особенно при одноочаговом поражении.

Кортикостероиды быстро и эффективно влияют на воспалительную активность, но редко вызывают длительную ремиссию с развитием симптома отмены. Некоторые авторы предлагают после начала снижения дозировки гормональных препаратов назначать поддерживающий курс НПВП, что значительно увеличивает длительность периода ремиссии [7, 25]. Метотрексат и сульфасалазин применяются при заболеваниях со схожим патогенезом, таких как анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит, энтезит-ассоциированный артрит, воспалительные заболевания кишечника, и могут быть использованы при нетяжёлых формах небактериального остеомиелита, особенно в случаях, ассоциированных с этими заболеваниями, и, как правило, в комбинации с НПВП. Данные препараты активно применяются ревматологами при неэффективности НПВП и при отсутствии поражения позвоночника как терапия второй линии [22, 71]. Чаще всего используются следующие схемы лечения: метотрексат (перорально или подкожно) 15 мг/м^2 (максимум 25 мг/доза) еженедельно или сульфасалазин (перорально) 50 мг/кг/сут (максимум 1 мг/доза) два раза в день [72]. Данных о применении этих препаратов в лечении ХРМО не так много. Так, в исследовании J. Wipff и соавт. (2015 г.) [16] эффективность лечения сульфасалазином составила 41%, метотрексатом — 37,5 %, к тому же наблюдалась плохая переносимость метотрексата. В другом исследовании, проведённом A. Borzutzky и соавт. (2012 г.), сообщалось об ожидаемой эффективности терапии сульфасалазином в 66% случаев [17]. В исследовании М.М. Костик и соавт. (2016 г.) сообщается о достижении ремиссии у 57% пациентов при применении сульфасалазина и у 44% при применении метотрексата [71].

В последнее время всё больше внимания уделяется применению бисфосфонатов в лечении ХРМО [1–3, 73, 75]. Однако их влияние на костную ткань при ХРМО остаётся не до конца изученным. Патогенез заболевания, как было сказано выше, сводится к опосредованной через цитокины активации остеокластов, патологическая активность которых приводит к резорбции костной ткани и асептическому воспалению [1, 3, 4–6]. Бисфосфонаты же ингибируют активность остеокластов, тем самым останавливая воспалительную потерю костной массы. Также известно, что бисфосфонаты обладают противовоспалительным эффектом (механизм не установлен) [3, 4, 19], что приводит к длительной ремиссии у большинства пациентов с ХРМО [19, 48, 64, 73–75]. В случаях поражения позвоночника терапией первой линии является назначение бисфосфонатов для профилактики компрессионных переломов и возникновения деформации [24, 76]. На данный момент существует несколько схем лечения, которые обычно используются в клинической практике. Чаще всего в литературе встречается следующая схема лечения: памидронат внутривенно капельно по 1 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) в течение 3 дней каждые 3 месяца в течение 9–12 месяцев [1, 24, 77, 78]. С 2018 года Американской коллегией детских ревматологов они включены в рекомендации по лечению ХРМО в качестве третьей линии терапии, а при вертебральной форме — рекомендованы в качестве первой линии, демонстрируя высокую эффективность в достижении ремиссии данного заболевания [1].

Безопасность и эффективность применения бисфосфонатов показана в систематическом обзоре В.В. Петуховой и соавт. (2021 г.), включающем 2545 детей, в том числе 238 пациентов с ХРМО. Основными побочными эффектами бисфосфонатов у детей являются гриппоподобный синдром и гипокальциемия, проявляющиеся во время инфузии и в несколько суток после неё, что требует врачебного наблюдения и мониторинга биохимических показателей [63]. Также существуют работы, свидетельствующие о безопасности применения бисфосфонатов для скелета плода во время беременности. В метаанализе N. Djokanovic и соавт. (2008 г.) 1950–2008 гг. описан 51 случай [79], а в метаанализе S.B. Green и соавт. (2014 г.) 1945–2014 гг. — 65 [80]. Ни в одном из случаев не описано скелетных аномалий или других врождённых пороков развития у младенцев. Тем не менее применение этих препаратов не рекомендуется у беременных в связи с неизученностью данного вопроса.

Также используется генно-инженерная терапия, преимущественно в виде анти-ФНО-α. Доказательства того, что цитокин ФНО-α может играть роль в патогенезе ХРМО, были получены в исследовании S.R. Hofmann и соавт. (2016 г.), в котором две трети пациентов с активным заболеванием имели повышенные концентрации ФНО-α в сыворотке крови [38]. Это в сочетании с его доказанным действием на другие аутовоспалительные заболевания привело к тому, что блокаторы ФНО-α стали применяться для лечения ХРМО. Имеется ограниченный опыт использования блокаторов ФНО-α при данном заболевании, хотя в большинстве случаев отмечается положительное влияние на симптомы и рентгенологические признаки активности [3, 15, 64, 65, 81–84]. Лечение блокаторами ФНО-α при ХРМО применяется у пациентов как терапия третьей линии при неэффективности НПВП, гормонов, базисных противоревматических препаратов. Однако в настоящее время нет опубликованных рандомизированных контролируемых исследований или сравнительных исследований с бисфосфонатами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХРМО является редким заболеванием, и многие вопросы, касающиеся патогенеза, клиники, диагностики и лечения, требуют дальнейших работ и изучения проблемы. Учитывая задержку диагностики ХРМО, углубление знаний

о его клинической картине, патогенезе, диагностике и подходах к терапии позволит своевременно выявлять больных и назначать адекватное лечение, избегать проведения необоснованных оперативных вмешательств и антибактериальной терапии, улучшить качество жизни и существенно снизить инвалидизацию таких пациентов. Данное заболевание является диагнозом исключения, и, по нашему мнению, обязательным является выполнение биопсии с целью морфологического и микробиологического подтверждения диагноза. МРТ всего тела в режиме STIR должно стать золотым стандартом в диагностике ХРМО, учитывая бессимптомность некоторых очагов поражения, рентгенологическую задержку 6–8 недель, отсутствие лучевой нагрузки, что немаловажно для пациентов детского возраста. Также МРТ всего тела может помочь в определении тактики лечения в зависимости от количества и локализации очагов. В случае детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) должна быть настороженность в отношении к ХРМО, так как патогенез данных заболеваний схож, и при появлении болей в костях у пациентов с ВЗК необходимы дополнительные обследования. Для систематизации и улучшения подходов к лечению пациентов с ХРМО необходимы мультицентровые и международные исследования с созданием баз данных пациентов и общего протокола диагностики и лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.

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

ADDITIONAL INFO

Autor contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source. The authors state that there is no external funding when conducting the research and preparing the publication.

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

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. P. 100095. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100095

2. 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 // Rheumatol (United Kingdom). 2018. Vol. 57, № 7. P. 1203–1211. doi: 10.1093/rheumatology/key058

3. Buch K., Thuesen A.C.B., Brøns C., Schwarz P. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review // Calcified Tissue International. 2018. Vol. 104, № 5. P. 544–553. doi: 10.1007/s00223-018-0495-0

4. 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, № 9. P. 1–11. doi: 10.1007/s11926-020-00928-1

5. 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, № 1. doi: 10.1186/s40348-017-0073-y

6. 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, № 6. P. 542–554. doi: 10.1007/s11914-017-0405-9

7. Бережный А.П., Очкуренко А.А. Консервативное лечение хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита у детей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 1998. № 1. P. 37–43. doi: 10.17816/vto104392

8. Giedion A., Holthusen W., Masel L.F., Vischer D. Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis // Annales de radiologie. 1972. Vol. 15, № 3. P. 329–342.

9. Абаев Ю.К. Хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит в детском возрасте // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2010. Т. 169, № 2. С. 118–120. EDN: LANGDB

10. Vittecoq O., Said L.A., Michot C., et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term // Arthritis Rheum. 2000. Vol. 43, № 1. P. 109–119. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<109::AID-ANR14>3.0.CO;2-3

11. Iyer R.S., Thapa M.M., Chew F.S. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Review // American Journal of Roentgenology. 2011. Vol. 196, № 6_suppl. P. S87–S91. doi: 10.2214/ajr.09.7212

12. Hatem S.F., Petersilge C.A., Park J.K. Musculoskeletal case of the day. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) // American Journal of Roentgenology. 1997. Vol. 169, № 1. P. 285–285. doi: 10.2214/ajr.169.1.9207552

13. Carr A.J., Cole W.G., Roberton D.M., Chow C.W. Chronic multifocal osteomyelitis // J Bone Jt Surg — Ser B. 1993. Vol. 75, № 4. P. 582–591. doi: 10.1302/0301-620x.75b4.8331113

14. 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, № 12. P. 1737–1745. doi: 10.1007/s00296-016-3572-6

15. Walsh P., Manners P.J., Vercoe J., Burgner D., Murray K.J. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: Nine years' experience at a statewide tertiary paediatric rheumatology referral

centre // Rheumatol (United Kingdom). 2015. Vol. 54, № 9. P. 1688–1691. doi: 10.1093/rheumatology/kev013
16. Wipff J., Costantino F., Lemelle I., et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis // Arthritis Rheumatol. 2015. Vol. 67, № 4. P. 1128–1137. doi: 10.1002/art.39013
17. Borzutzky A., Stern S., Reiff A., et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis // Pediatrics. 2012. Vol. 130, № 5. P. e1190–7. doi: 10.1542/peds.2011-3788
18. Ferguson P.J., Sandu M. Current understanding of the pathogenesis and management of chronic recurrent multifocal osteomyelitis // Curr Rheumatol Rep. 2012. Vol. 14, № 2. P. 130–141. doi: 10.1007/s11926-012-0239-5
19. Hofmann S.R., Schnabel A., Rösen-Wolff A., et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: Pathophysiological concepts and current treatment strategies // J Rheumatol. 2016. Vol. 43, № 11. P. 1956–1964. doi: 10.3899/jrheum.160256
20. Hedrich C.M., Hofmann S.R., Pablik J., Morbach H., Girschick H.J. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) // Pediatr Rheumatol. 2013. Vol. 11, № 1. P. 47. doi: 10.1186/1546-0096-11-47
21. Oliver M., Lee T.C., Halpern-Felsher B., et al. Disease burden and social impact of pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis from the patient and family perspective // Pediatr Rheumatol. 2018. Vol. 16, № 1. P. 1–8. doi: 10.1186/s12969-018-0294-1
22. Girschick H.J., Zimmer C., Klaus G., et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: What is it and how should it be treated? // Nat Clin Pract Rheumatol. 2007. Vol. 3, № 12. P. 733–738. doi: 10.1038/ncprheum0653
23. Skrabl-Baumgartner A., Singer P., Greimel T., Gorkiewicz G., Hermann J. Chronic non-bacterial osteomyelitis: A comparative study between children and adults // Pediatr Rheumatol. 2019. Vol. 17, № 1. P. 1–8. doi: 10.1186/s12969-019-0353-2
24. Kopchak O.L., Kostik M.M., Mushkin A.Y. Chronic non-bacterial (Sterile) osteomyelitis in the practice of pediatric rheumatologist, the contemporary diagnostic and treatment approaches: Literature review and own data analysis // Vopr Sovrem Pediatr. 2016. Vol. 15, № 1. P. 33–44. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1498
25. Очкуренко А.А. Хронические воспалительные процессы костей у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.22. Москва, 1999. 40 с. EDN: ZLGYTJ
26. Girschick H.J., Huppertz H.I., Harmsen D., et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: Diagnostic value of histopathology and microbial testing // Hum Pathol. 1999. Vol. 30, № 1. P. 59–65. doi: 10.1016/S0046-8177(99)90301-5
27. Schilling F., Wagner A.D. Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis? A preliminary report // Z. Rheumatol. 2000. Vol. 59, № 5. P. 352–353. doi: 10.1007/s003930070059
28. Schultz C., Holterhus P.M., Seidel A., et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children // Pediatr Infect Dis J. 1999. Vol. 18, № 11. P. 1008–1013. doi: 10.1097/00006454-199911000-00015
29. King S.M., Laxer R.M., Manson D., Gold R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: A noninfectious inflammatory process // Pediatric Infectious Disease Journal. 1987. Vol. 6, № 10. P. 907–911. doi: 10.1097/00006454-198710000-00009
30. Ferguson P.J., Laxer R.M. Autoinflammatory bone disorders. В кн.: Textbook of pediatric rheumatology. 2011. P. 661–673. doi: 10.1016/b978-1-4160-6581-4.10044-5
31. Bousvaros A., Marcon M., Treem W., et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children // Dig Dis Sci. 1999. Vol. 44, № 12. P. 2500–2507. doi: 10.1023/A:1026695224019.
32. Young S., Sharma N., Lee J.H., et al. Mast cells enhance sterile inflammation in chronic nonbacterial osteomyelitis // Dis Model Mech. 2019. Vol. 12, № 8. P. 1–9. doi: 10.1242/dmm.040097
33. Catalano-Pons C., Comte A., Wipff J., et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis // Rheumatology. 2008. Vol. 47, № 9. P. 1397–1399. doi: 10.1093/rheumatology/ken249
34. Jansson A., Renner E.D., Ramser J., et al. Classification of non-bacterial osteitis: Retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients // Rheumatology. 2007. Vol. 46, № 1. P. 154–160. doi: 10.1093/rheumatology/kel190
35. Козлова А.Л., Бурлаков В.И., Нестеренко З.А., и др. Хронический небактериальный остеомиелит: опыт одного Центра // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020. Т. 19, № S4. С. 76–84. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-4SUPPL-76-84
36. Hofmann S.R., Schwarz T., Möller J.C., et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression // Clin Immunol. 2011. Vol. 141, № 3. P. 317–327. doi: 10.1016/j.clim.2011.08.012
37. Hofmann S.R., Böttger F., Range U., et al. Serum interleukin-6 and CCL11/eotaxin may be suitable biomarkers for the diagnosis of chronic nonbacterial osteomyelitis // Front Pediatr. 2017. Vol. 5. P. 1–11. doi: 10.3389/fped.2017.00256
38. Hofmann S.R., Kubasch A.S., Range U., et al. Serum biomarkers for the diagnosis and monitoring of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) // Rheumatol Int. 2016. Vol. 36, № 6. P. 769–779. doi: 10.1007/s00296-016-3466-7
39. Teixeira S.R., Elias Junior J., Nogueira-Barbosa M.H., et al. Whole-body magnetic resonance imaging in children: state of the art // Radiol Bras. 2015. Vol. 48, № 2. P. 111–120. doi: 10.1590/0100-3984.2014.0005
40. Ract I., Storey J., Travers J.Y., et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis // Diagn Interv Imaging. 2015. Vol. 96, № 3. P. 313–316. doi: 10.1016/j.diii.2012.02.010
41. Probst F.P., Björksten B., Gustavson K.H. Radiological aspect of chronic recurrent multifocal osteomyelitis // Ann Radiol. 1977. Vol. 21, № 2–3. P. 115-125.
42. Ferguson P.J., Sykelyk A., Figueredo R., Koropatnick J. Synergistic cytotoxicity against human tumor cell lines by oncolytic adenovirus dll520 (ONYX-015) and melphalan // Tumori. 2016. Vol. 102, № 1. P. 31–39. doi: 10.5301/tj.5000438
43. 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, № 4. P. 604–609.
44. Roderick M.R., Shah R., Rogers V., Finn A., Ramanan A.V. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) — advancing the diagnosis // Pediatr Rheumatol. 2016. Vol. 14, № 1. P. 1–5. doi: 10.1186/s12969-016-0109-1
45. Kaiser D., Bolt I., Hofer M., et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: A retrospective multicenter study // Pediatr Rheumatol. 2015. Vol. 13, № 1. P. 1–7. doi: 10.1186/s12969-015-0023-y

46. Brandt D., Sohr E., Pablik J., et al. CD14+ monocytes contribute to inflammation in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) through increased NLRP3 inflammasome expression // Clin Immunol. 2018. Vol. 196. P. 77–84. doi: 10.1016/j.clim.2018.04.011
47. Ferguson P.J., Chen S., Tayeh M.K., et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome) // J Med Genet. 2005. Vol. 42, № 7. P. 551–557. doi: 10.1136/jmg.2005.030759
48. Twilt M., Laxer R.M. Clinical care of children with sterile bone inflammation // Curr Opin Rheumatol. 2011. Vol. 23, № 5. P. 424–431. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c363
49. Wipff J., Adamsbaum C., Kahan A., Job-Deslandre C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis // Jt Bone Spine. 2011. Vol. 78, № 6. P. 555–560. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.02.010
50. El-Shanti H.I., Ferguson P.J. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: A concise review and genetic update // Clin Orthop Relat Res. 2007. Vol. 462, № 462. P. 11–19. doi: 10.1097/BLO.0b013e3180986d73
51. Beck C., Girschick H.J., Morbach H., et al. Mutation screening of the IL-1 receptor antagonist gene in chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood and adolescence // Clin Exp Rheumatol. 2011. Vol. 29, № 6. P. 1040–1043.
52. Morbach H., Hedrich C.M., Beer M., Girschick H.J. Autoinflammatory bone disorders // Clin Immunol. 2013. Vol. 147, № 3. P. 185–196. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.012
53. Jansson A.F., Grote V. Nonbacterial osteitis in children: Data of a German Incidence Surveillance Study // Acta Paediatr Int J Paediatr. 2011. Vol. 100, № 8. P. 1150–1157. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02205.x
54. Aksentijevich I., Masters S.L., Ferguson P.J., et al. An Autoinflammatory Disease with Deficiency of the Interleukin-1–Receptor Antagonist // N Engl J Med. 2009. Vol. 360, № 23. P. 2426–2437. doi: 10.1056/nejmoa0807865
55. Ferguson P.J., Laxer R.M. New discoveries in crmo: Il-1β, the neutrophil, and the microbiome implicated in disease pathogenesis in pstpip2-deficient mice // Semin Immunopathol. 2015. Vol. 37, № 4. P. 407–412. doi: 10.1007/s00281-015-0488-2
56. Ferguson P.J., El-Shanti H. Majeed syndrome: A review of the clinical, genetic and immunologic features // Biomolecules. 2021. Vol. 11, № 3. P. 1–16. doi: 10.3390/biom11030367
57. Herlin T., Fiirgaard B., Bjerre M., et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome // Ann Rheum Dis. 2013. Vol. 72, № 3. P. 410–413. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201818
58. Reddy S., Jia S., Geoffrey R., et al. An Autoinflammatory Disease Due to Homozygous Deletion of the IL1RN Locus // N Engl J Med. 2009. Vol. 360, № 23. P. 2438–2444. doi: 10.1056/nejmoa0809568
59. Waite A.L., Schaner P., Richards N., et al. Pyrin modulates the intracellular distribution of PSTPIP1 // PLoS One. 2009. Vol. 4, № 7. P. 1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0006147
60. Omenetti A., Carta S., Caorsi R., et al. Disease activity accounts for long-term efficacy of IL-1 blockers in pyogenic sterile arthritis pyoderma gangrenosum and severe acne syndrome // Rheumatol (United Kingdom). 2016. Vol. 55, № 7. P. 1325–1335. doi: 10.1093/rheumatology/kew031
61. Cox A.J., Darbro B.W., Laxer R.M., et al. Correction: Recessive coding and regulatory mutations in FBLIM1 underlie the pathogenesis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 7. P. 1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0181222
62. Assmann G., Köhm M., Schuster V., et al. Genetic variants in FBLIM1 gene do not contribute to SAPHO syndrome and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in typical patient groups // BMC Med. Genet. 2020. Vol. 21, № 1. P. 1–8. doi: 10.1186/s12881-020-01037-7
63. Petukhova V., Mushkin A., Kostik M. Bisphosphonate treatment in the bone disorders in children: a systematic review // MedAlliance. 2021. Vol. 9, № 3. P. 59–70. doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-59-70
64. Miettunen P.M.H., 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. 2009. Vol. 7. P. 1–14. doi: 10.1186/1546-0096-7-2
65. Morbach H., Stenzel M., Girschick H.J. Bisphosphonate treatment for patients with chronic nonbacterial osteomyelitis // Nat Clin Pract Rheumatol. 2008. Vol. 4, № 11. P. 570–571. doi: 10.1038/ncprheum0908
66. Yamashita K., Calderaro C., Labianca L., Gajaseni P., Weinstein S.L. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) involving spine: A case report and literature review // J Orthop Sci. 2021. Vol. 26, № 2. P. 300–305. doi: 10.1016/j.jos.2018.06.015
67. 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, № 7. P. 1245–1251. doi: 10.3899/jrheum.141138
68. Schnabel A., Range U., Hahn G., Berner R., Hedrich C.M. Treatment response and longterm outcomes in children with chronic nonbacterial osteomyelitis // J Rheumatol. 2017. Vol. 44, № 7. P. 1058–1065. doi: 10.3899/jrheum.161255
69. Job-Deslandre C., Krebs S., Kahan A. Chronic recurrent multifocal osteomylitis: Five-year outcomes in 14 pediatric cases // Rev du Rhum. 2001. Vol. 68, № 5. P. 425–432. doi: 10.1016/S1169-8330(01)00138-7
70. Girschick H.J., Raab P., Surbaum S., et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children // Ann Rheum Dis. 2005. Vol. 64, № 2. P. 279–285. doi: 10.1136/ard.2004.023838.
71. Костик М.М., Копчак О.Л., Чикова И.А., и др. Дифференцированный подход к лечению небактериального остеомиелита у детей: результаты ретроспективного исследования // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 5. С. 505–512. doi: 10.15690/vsp.v15i5.1625
72. Zhao Y., Wu E.Y., Oliver M.S., et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions // Arthritis Care Res. 2018. Vol. 70, № 8. P. 1228–1237. doi: 10.1002/acr.23462
73. Таиров Г.Н., Топтыгина А.П., Очкуренко А.А., и др. Опыт успешного лечения пациента с хроническим небактериальным остеомиелитом (клинический случай) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2022. Т. 29, № 4. С. 403–411. doi: 10.17816/vto111823.
74. Hospach T., Langendoerfer M., Von Kalle T., Maier J., Dannecker G.E. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate // Eur J Pediatr. 2010. Vol. 169, № 9. P. 1105–1111. doi: 10.1007/s00431-010-1188-5
75. Tlougan B.E., Podjasek J.O., O'Haver J., et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: A report of seven cases and review of the literature // Pediatr Dermatol. 2009. Vol. 26, № 5. P. 497–505. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00984.x

76. Kostik M.M., Kopchak O.L., Chikova I.A., Isupova E.A., Mushkin A.Y. Comparison of different treatment approaches of pediatric chronic non-bacterial osteomyelitis // Rheumatol Int. 2019. Vol. 39, № 1. P. 89–96. doi: 10.1007/s00296-018-4151-9
77. Andreasen C.M., Jurik A.G., Glerup M.B., et al. Response to early-onset pamidronate treatment in chronic nonbacterial osteomyelitis: A retrospective single-center study // J Rheumatol. 2019. Vol. 46, № 11. P. 1515–1523. doi: 10.3899/jrheum.181254
78. Roderick M., Shah R., Finn A., Ramanan A.V. Efficacy of pamidronate therapy in children with chronic non-bacterial osteitis: Disease activity assessment by whole body magnetic resonance imaging // Rheumatol (United Kingdom). 2014. Vol. 53, № 11. P. 1973–1976. doi: 10.1093/rheumatology/keu226
79. Djokanovic N., Klieger-Grossmann C., Koren G. Does Treatment With Bisphosphonates Endanger the Human Pregnancy? // J Obstet Gynaecol Canada. 2008. Vol. 30, № 12. P. 1146–1148. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34026-9
80. Green S.B., Papas A.L. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes // Am J Heal Pharm. 2014. Vol. 71, № 23. P. 2029–2036. doi: 10.2146/ajhp140041
81. Zhao Y., Sato T.S., Nielsen S.M., et al. Development of a scoring tool for chronic nonbacterial osteomyelitis magnetic resonance imaging and evaluation of its interrater reliability // J Rheumatol. 2020. Vol. 47, № 5. P. 739–747. doi: 10.3899/jrheum.190186
82. Gaal A., Basiaga M.L., Zhao Y., Egbert M. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis of the mandible: Seattle Children's hospital 22-patient experience // Pediatr Rheumatol. 2020. Vol. 18, № 1. P. 1–10. doi: 10.1186/s12969-019-0384-8
83. Batu E.D., Ergen F.B., Gulhan B., et al. Etanercept treatment in five cases of refractory chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) // Jt Bone Spine. 2015. Vol. 82, № 6. P. 471–473. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.11.010
84. Tronconi E., Miniaci A., Baldazzi M., et al. Biologic treatment for chronic recurrent multifocal osteomyelitis: report of four cases and review of the literature // Rheumatol Int. 2018. Vol. 38, № 1. P. 153–160. doi: 10.1007/s00296-017-3877-0

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. 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. *Rheumatol (United Kingdom).* 2018;57(7):1203–1211. doi: 10.1093/rheumatology/key058
3. Buch K, Thuesen ACB, Brøns C, Schwarz P. Chronic Non-bacterial Osteomyelitis: A Review. *Calcified Tissue International.* 2018;104(5):544–553. doi: 10.1007/s00223-018-0495-0
4. 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):1–11. doi: 10.1007/s11926-020-00928-1
5. 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). doi: 10.1186/s40348-017-0073-y
6. 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
7. Berezhny AP, Ochkurenko AA. Conservative treatment of chronic recurrent multi-focal osteomyelitis in children. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 1998;(1):37–43. (In Russ.). doi: 10.17816/vto104392
8. Giedion A, Holthusen W, Masel LF, Vischer D. Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis. *Annales de radiologie.* 1972;15(3):329–342.
9. Abaev YuK. Chronic recurrent multi-focal osteomyelitis in childhood. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova.* 2010;169(2):118–120. EDN: LANGDB
10. Vittecoq O, Said LA, Michot C, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):109–119. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<109::AID-ANR14>3.0.CO;2-3
11. Iyer RS, Thapa MM, Chew FS. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: Review. *American Journal of Roentgenology.* 2011;196(6_suppl):S87–S91. doi: 10.2214/ajr.09.7212
12. Hatem SF, Petersilge CA, Park JK. Musculoskeletal case of the day. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *American Journal of Roentgenology*. 1997;169(1):285–285. doi: 10.2214/ajr.169.1.9207552
13. Carr AJ, Cole WG, Roberton DM, Chow CW. Chronic multifocal osteomyelitis. *J Bone Jt Surg — Ser B.* 1993;75(4):582–591. doi: 10.1302/0301-620x.75b4.8331113
14. 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
15. Walsh P, Manners PJ, Vercoe J, Burgner D, Murray KJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: Nine years' experience at a statewide tertiary paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(9):1688–1691. doi: 10.1093/rheumatology/kev013
16. Wipff J, Costantino F, Lemelle I, et al. A large national cohort of French patients with chronic recurrent multifocal osteitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(4):1128–1137. doi: 10.1002/art.39013
17. Borzutzky A, Stern S, Reiff A, et al. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis. *Pediatrics.* 2012;130(5):e1190–7. doi: 10.1542/peds.2011-3788
18. 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
19. 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
20. Hedrich CM, Hofmann SR, Pablik J, Morbach H, Girschick HJ. Autoinflammatory bone disorders with special focus on chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol.* 2013;11(1):47. doi: 10.1186/1546-0096-11-47

21. Oliver M, Lee TC, Halpern-Felsher B, et al. Disease burden and social impact of pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis from the patient and family perspective. *Pediatr Rheumatol.* 2018;16(1):1–8. doi: 10.1186/s12969-018-0294-1
22. Girschick HJ, Zimmer C, Klaus G, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: What is it and how should it be treated? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(12):733–738. doi: 10.1038/ncprheum0653
23. Skrabl-Baumgartner A, Singer P, Greimel T, Gorkiewicz G, Hermann J. Chronic non-bacterial osteomyelitis: A comparative study between children and adults. *Pediatr Rheumatol*. 2019;17(1):1–8. doi: 10.1186/s12969-019-0353-2
24. Kopchak OL, Kostik MM, Mushkin AY. Chronic non-bacterial (Sterile) osteomyelitis in the practice of pediatric rheumatologist, the contemporary diagnostic and treatment approaches: Literature review and own data analysis. *Vopr Sovrem Pediatr*. 2016;15(1):33–44. doi: 10.15690/vsp.v15i1.1498
25. Ochkurenko AA. *Chronic inflammatory processes of bones in children* [dissertation]. Moscow; 1999. 40 p. EDN: ZLGYTJ
26. Girschick HJ, Huppertz HI, Harmsen D, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: Diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Hum Pathol*. 1999;30(1):59–65. doi: 10.1016/S0046-8177(99)90301-5
27. Schilling F, Wagner AD. Azithromycin: an anti-inflammatory effect in chronic recurrent multifocal osteomyelitis? A preliminary report. *Z Rheumatol.* 2000;59(5):352–353. doi: 10.1007/s003930070059
28. Schultz C, Holterhus PM, Seidel A, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(11):1008–1013. doi: 10.1097/00006454-199911000-00015
29. King SM, Laxer RM, Manson D, Gold R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: A noninfectious inflammatory process. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1987;6(10):907–911. doi: 10.1097/00006454-198710000-00009
30. Ferguson PJ, Laxer RM. Autoinflammatory bone disorders. In: *Textbook of pediatric rheumatology.* 2011. P. 661–673. doi: 10.1016/b978-1-4160-6581-4.10044-5
31. Bousvaros A, Marcon M, Treem W, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with chronic inflammatory bowel disease in children. *Dig Dis Sci.* 1999;44(12):2500–2507. doi: 10.1023/A:1026695224019
32. Young S, Sharma N, Lee JH, et al. Mast cells enhance sterile inflammation in chronic nonbacterial osteomyelitis. *Dis Model Mech*. 2019;12(8):1–9. doi: 10.1242/dmm.040097
33. Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology*. 2008;47(9):1397–1399. doi: 10.1093/rheumatology/ken249
34. Jansson A, Renner ED, Ramser J, et al. Classification of non-bacterial osteitis: Retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology*. 2007;46(1):154–160. doi: 10.1093/rheumatology/kel190
35. Kozlova AL, Burlakov VI, Nesterenko ZA, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis: Single center experience. *Pediatr Hematol Immunopathol*. 2020;19(S4):76–84. (In Russ.). doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-4SUPPL-76-84
36. Hofmann SR, Schwarz T, Möller JC, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol.* 2011;141(3):317–327. doi: 10.1016/j.clim.2011.08.012
37. Hofmann SR, Böttger F, Range U, et al. Serum interleukin-6 and CCL11/eotaxin may be suitable biomarkers for the diagnosis of chronic nonbacterial osteomyelitis. *Front Pediatr*. 2017;5:1–11. doi: 10.3389/fped.2017.00256
38. Hofmann SR, Kubasch AS, Range U, et al. Serum biomarkers for the diagnosis and monitoring of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Rheumatol Int*. 2016;36(6):769–779. doi: 10.1007/s00296-016-3466-7
39. Teixeira SR, Elias Junior J, Nogueira-Barbosa MH, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in children: state of the art. *Radiol Bras*. 2015;48(2):111–120. doi: 10.1590/0100-3984.2014.0005
40. Ract I, Storey J, Travers JY, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Diagn Interv Imaging.* 2015;96(3):313–316. doi: 10.1016/j.diii.2012.02.010
41. Probst FP, Björksten B, Gustavson KH. Radiological aspect of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Ann Radiol*. 1977;21(2–3):115-125.
42. Ferguson PJ, Sykelyk A, Figueredo R, Koropatnick J. Synergistic cytotoxicity against human tumor cell lines by oncolytic adenovirus dll520 (ONYX-015) and melphalan. *Tumori.* 2016;102(1):31–39. doi: 10.5301/tj.5000438
43. 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.
44. Roderick MR, Shah R, Rogers V, Finn A, Ramanan AV. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) — advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol.* 2016;14(1):1–5. doi: 10.1186/s12969-016-0109-1
45. Kaiser D, Bolt I, Hofer M, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in children: A retrospective multicenter study. *Pediatr Rheumatol.* 2015;13(1):1–7. doi: 10.1186/s12969-015-0023-y
46. Brandt D, Sohr E, Pablik J, et al. CD14+ monocytes contribute to inflammation in chronic nonbacterial osteomyelitis (CNO) through increased NLRP3 inflammasome expression. *Clin Immunol.* 2018;196:77–84. doi: 10.1016/j.clim.2018.04.011
47. Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet.* 2005;42(7):551–557. doi: 10.1136/jmg.2005.030759
48. Twilt M, Laxer RM. Clinical care of children with sterile bone inflammation. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):424–431. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c363
49. Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, Job-Deslandre C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Jt Bone Spine*. 2011;78(6):555–560. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.02.010
50. El-Shanti HI, Ferguson PJ. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: A concise review and genetic update. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;462(462):11–19. doi: 10.1097/BLO.0b013e3180986d73
51. Beck C, Girschick HJ, Morbach H, et al. Mutation screening of the IL-1 receptor antagonist gene in chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood and adolescence. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(6):1040–1043.
52. Morbach H, Hedrich CM, Beer M, Girschick H.J. Autoinflammatory bone disorders. *Clin Immunol.* 2013;147(3):185–196. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.012
53. Jansson AF, Grote V. Nonbacterial osteitis in children: Data of a German Incidence Surveillance Study. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2011;100(8):1150–1157. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02205.x

54. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An Autoinflammatory Disease with Deficiency of the Interleukin-1–Receptor Antagonist. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2426–2437. doi: 10.1056/nejmoa0807865
55. Ferguson PJ, Laxer RM. New discoveries in crmo: Il-1β, the neutrophil, and the microbiome implicated in disease pathogenesis in pstpip2-deficient mice. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):407–412. doi: 10.1007/s00281-015-0488-2
56. Ferguson PJ, El-Shanti H. Majeed syndrome: A review of the clinical, genetic and immunologic features. *Biomolecules*. 2021;11(3):1–16. doi: 10.3390/biom11030367
57. Herlin T, Fiirgaard B, Bjerre M, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in Majeed syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):410–413. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201818
58. Reddy S, Jia S, Geoffrey R, et al. An Autoinflammatory Disease Due to Homozygous Deletion of the IL1RN Locus. *N Engl J Med.* 2009;360(23):2438–2444. doi: 10.1056/nejmoa0809568
59. Waite AL, Schaner P, Richards N, et al. Pyrin modulates the intracellular distribution of PSTPIP1. *PLoS One*. 2009;4(7):1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0006147
60. Omenetti A, Carta S, Caorsi R, et al. Disease activity accounts for long-term efficacy of IL-1 blockers in pyogenic sterile arthritis pyoderma gangrenosum and severe acne syndrome. *Rheumatol (United Kingdom).* 2016;55(7):1325–1335. doi: 10.1093/rheumatology/kew031
61. Cox AJ, Darbro BW, Laxer RM, et al. Correction: Recessive coding and regulatory mutations in FBLIM1 underlie the pathogenesis of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *PLoS One*. 2017;12(7):1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0181222
62. Assmann G, Köhm M, Schuster V, et al. Genetic variants in FBLIM1 gene do not contribute to SAPHO syndrome and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in typical patient groups. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):1–8. doi: 10.1186/s12881-020-01037-7
63. Petukhova V, Mushkin A, Kostik M. Bisphosphonate treatment in the bone disorders in children: a systematic review. *MedAlliance*. 2021;9(3):59–70. doi: 10.36422/23076348-2021-9-3-59-70
64. Miettunen PMH, 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*. 2009;7:1–14. doi: 10.1186/1546-0096-7-2
65. 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
66. Yamashita K, Calderaro C, Labianca L, Gajaseni P, Weinstein SL. 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
67. 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
68. Schnabel A, Range U, Hahn G, Berner R, Hedrich CM. Treatment response and longterm outcomes in children with chronic nonbacterial osteomyelitis. *J Rheumatol*. 2017;44(7):1058–1065. doi: 10.3899/jrheum.161255
69. Job-Deslandre C, Krebs S, Kahan A. Chronic recurrent multifocal osteomylitis: Five-year outcomes in 14 pediatric cases. *Rev du Rhum*. 2001;68(5):425–432. doi: 10.1016/S1169-8330(01)00138-7
70. Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):279–285. doi: 10.1136/ard.2004.023838.
71. Kostik MM, Kopchak OL, Chikova IA, et al. A differentiated approach to the treatment of non-bacterial osteomyelitis in children: the results of a retrospective study. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2016;15(5):505–512. (In Russ.). doi: 10.15690/vsp.v15i5.1625
72. Zhao Y, Wu EY, Oliver MS, et al. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res.* 2018;70(8):1228–1237. doi: 10.1002/acr.23462
73. Tairov GN, Toptygina AP, Ochkurenko AA, et al. 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):403–411. (In Russ.). doi: 10.17816/vto111823.
74. Hospach T, Langendoerfer M, Von Kalle T, Maier J, Dannecker GE. Spinal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) in childhood and effect of pamidronate. *Eur J Pediatr.* 2010;169(9):1105–1111. doi: 10.1007/s00431-010-1188-5
75. Tlougan BE, Podjasek JO, O'Haver J, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome with associated neutrophilic dermatoses: A report of seven cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(5):497–505. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00984.x
76. Kostik MM, Kopchak OL, Chikova IA, Isupova EA, Mushkin AY. Comparison of different treatment approaches of pediatric chronic non-bacterial osteomyelitis. *Rheumatol Int.* 2019;39(1):89–96. doi: 10.1007/s00296-018-4151-9
77. Andreasen CM, Jurik AG, Glerup MB, et al. Response to early-onset pamidronate treatment in chronic nonbacterial osteomyelitis: A retrospective single-center study. *J Rheumatol*. 2019;46(11):1515–1523. doi: 10.3899/jrheum.181254
78. Roderick M, Shah R, Finn A, Ramanan AV. Efficacy of pamidronate therapy in children with chronic non-bacterial osteitis: Disease activity assessment by whole body magnetic resonance imaging. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014;53(11):1973–1976. doi: 10.1093/rheumatology/keu226
79. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does Treatment With Bisphosphonates Endanger the Human Pregnancy? *J Obstet Gynaecol Canada*. 2008;30(12):1146–1148. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34026-9
80. Green SB, Papas AL. Effects of maternal bisphosphonate use on fetal and neonatal outcomes. *Am J Heal Pharm*. 2014;71(23):2029–2036. doi: 10.2146/ajhp140041
81. Zhao Y, Sato TS, Nielsen SM, et al. Development of a scoring tool for chronic nonbacterial osteomyelitis magnetic resonance imaging and evaluation of its interrater reliability. *J Rheumatol*. 2020;47(5):739–747. doi: 10.3899/jrheum.190186
82. Gaal A, Basiaga ML, Zhao Y, Egbert M. Pediatric chronic nonbacterial osteomyelitis of the mandible: Seattle Children's hospital 22-patient experience. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18(1):1–10. doi: 10.1186/s12969-019-0384-8
83. Batu ED, Ergen FB, Gulhan B, et al. Etanercept treatment in five cases of refractory chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Jt Bone Spine*. 2015;82(6):471–473. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.11.010
84. Tronconi E, Miniaci A, Baldazzi M, et al. Biologic treatment for chronic recurrent multifocal osteomyelitis: report of four cases and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2018;38(1):153–160. doi: 10.1007/s00296-017-3877-0

ОБ АВТОРАХ

Очкуренко Александр Алексеевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-1078-9725;
eLibrary SPIN: 8324-2383;
e-mail: cito-omo@mail.ru

Кулешов Александр Алексеевич, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-9526-8274;
eLibrary SPIN: 7052-0220;
e-mail: cito-spine@mail.ru

*** Таиров Газинур Наильевич;**
адрес: Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10;
ORCID: 0009-0002-3469-3944;
eLibrary SPIN: 8868-2577;
e-mail: gazinur.vezunchik@mail.ru

Ветрилэ Марчел Степанович, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-6689-5220;
eLibrary SPIN: 9690-5117;
e-mail: vetrilams@cito-priorov.ru

Лисянский Игорь Николаевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2479-4381;
eLibrary SPIN: 9845-1251;
e-mail: lisigornik@list.ru

Макаров Сергей Николаевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0406-1997;
eLibrary SPIN: 2767-2429;
e-mail: moscow.makarov@gmail.com

Буклемишев Юрий Витальевич;
e-mail: buklemishev@mail.ru

Аганесов Николай Александрович;
ORCID: 0000-0001-5383-6862;
eLibrary SPIN: 1805-5790;
e-mail: kolyanzer@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Aleksandr A. Ochkurenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-1078-9725;
eLibrary SPIN: 8324-2383;
e-mail: cito-omo@mail.ru

Alexander A. Kuleshov, MD, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-9526-8274;
eLibrary SPIN: 7052-0220;
e-mail: cito-spine@mail.ru

*** Gazinur N. Tairov,** MD;
address: 10 Priorova str., 127229 Moscow, Russia;
ORCID: 0009-0002-3469-3944;
eLibrary SPIN: 8868-2577;
e-mail: gazinur.vezunchik@mail.ru

Marchel S. Vetrile, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-6689-5220;
eLibrary SPIN: 9690-5117;
e-mail: vetrilams@cito-priorov.ru

Igor N. Lisyansky, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-2479-4381;
eLibrary SPIN: 9845-1251;
e-mail: lisigornik@list.ru

Sergey N. Makarov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-0406-1997;
eLibrary SPIN: 2767-2429;
e-mail: moscow.makarov@gmail.com

Yuriy V. Buklemishev, MD;
e-mail: buklemishev@mail.ru

Nikolay A. Aganesov;
ORCID: 0000-0001-5383-6862;
eLibrary SPIN: 1805-5790;
e-mail: kolyanzer@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author